

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

B01J 19/00

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40330

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

13. Juli 2000 (13.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10022

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 1999
(16.12.99)(30) Prioritätsdaten:
198 60 821.7 30. Dezember 1998 (30.12.98) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MWG
- BIOTECH AG [DE/DE]; Anzinger Strasse 7, D-85560
Ebersberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEIMBERG, Wolfgang
[DE/DE]; Böhmerwaldstrasse 72, D-85560 Ebersberg (DE).
WEICHSELGARTNER, Michael [DE/DE]; Im Tal 77,
D-85560 Ebersberg (DE).(74) Anwalt: GANAHL, Bernhard; Reinhardt Söllner Ganahl,
Hausen 5b, D-85551 Kirchheim Bei München (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE,
LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches
Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-
richts: 23. November 2000 (23.11.00)

(54) Title: DEVICE FOR CARRYING OUT CHEMICAL REACTIONS

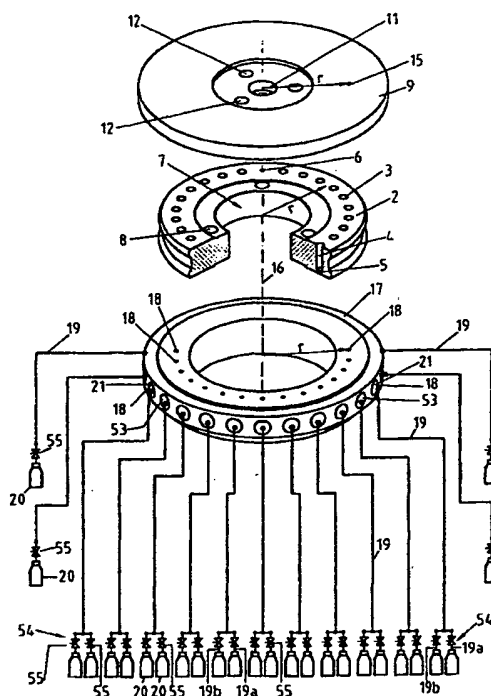
(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON CHEMISCHEN REAKTIONEN

(57) Abstract

The invention relates to a device for carrying out chemical reactions. Said device comprises a reaction slider in which a plurality of through openings are configured as reaction chambers and a selection slider which is arranged on the upper surface of the reaction slider and which has at least one traversing control opening. Said selection slider is displaceable relative to the reaction slider in such a manner that the control opening thereof is aligned with one of the reaction chambers of the reaction slider so that a traversing connection for supply of the reaction chamber with a predetermined reagent is formed. The device is further provided with a slider for chemical agents which is arranged below the reaction slider and which is configured with through openings for feeding chemicals to the individual reaction chambers of the reaction slider. The invention provides a means for impinging the sliders with a predetermined force and further provides a valve arrangement with which chemicals can be fed to the chemical slider as a premix.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, mit einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind; einem Wahlslider, der an der oberen Oberfläche des Reaktionssliders angeordnet ist und der zumindest eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders derart verlagerbar ist, dass sich dessen Steueröffnung in fluchtender Anordnung mit einer der Reaktionskammern des Reaktionssliders befindet, so dass eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz geschaffen wird; und einem Chemikalien-Slider, der unterhalb des Reaktionssliders angeordnet und mit Durchgängen zum Zuführen von Chemikalien zu den einzelnen Reaktionskammern des Reaktionssliders ausgebildet ist. Die Erfindung zeichnet sich zum einen durch eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer vorbestimmten Kraft und zum anderen durch eine Ventilordnung aus, mit welcher Chemikalien vorgemischt dem Chemikalien-Slider zugeführt werden können.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 57181 A (FEYGIN ILYA ;HENDERSON IAN (US); AFFLECK RHETT L (US); KIESELBACH) 17 December 1998 (1998-12-17) page 10, line 20 -page 12, line 3; figure 4	1,2,4,19
A	page 2, line 34 -page 3, line 6 ---	9-12
X	EP 0 164 206 A (HAMILL BRENDAN JAMES) 11 December 1985 (1985-12-11) cited in the application the whole document ---	1-4,19
X	EP 0 181 491 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21 May 1986 (1986-05-21) cited in the application the whole document ---	1-4,19
Y	page 6, line 23 - line 30; figure 1 ---	1-4,19
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2000

Date of mailing of the international search report

18.08.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veefkind, V

INTERN ONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/Er 99/10022

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 538 694 A (DELIUS HAJO) 23 July 1996 (1996-07-23) column 1, line 58 -column 2, line 24; claims 1-7; figure 1 & EP 0 629 144 B (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM) 18 October 1995 (1995-10-18) cited in the application ---	1-4, 19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 198 (C-502), 8 June 1988 (1988-06-08) & JP 62 298599 A (SHIMADZU CORP), 25 December 1987 (1987-12-25) abstract ---	1-4
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 191 (C-501), 3 June 1988 (1988-06-03) & JP 62 294693 A (SHIMADZU CORP), 22 December 1987 (1987-12-22) abstract ---	1
A	US 3 306 006 A (URBAN P) 28 February 1967 (1967-02-28) the whole document ---	1
A	US 5 837 858 A (BRENNAN THOMAS M) 17 November 1998 (1998-11-17) ---	1
A	BAIER J ET AL: "SYNTHESIS AND PURIFICATION IN A SINGLE COLUMN ON A HIGH-THROUGHPUT AUTOMATED OLIGONUCLEOTIDE PRODUCTION SYSTEM" BIOTECHNIQUES, US, EATON PUBLISHING, NATICK, vol. 20, 1996, pages 298-303, XP000857679 ISSN: 0736-6205 the whole document ---	1, 9-12
E	WO 99 65602 A (NORTHWEST ENGINEERING INC ; MCLUEN GARY R (US); HUGENS DANIEL W (US) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document -----	9

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-12, 19-21

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

1. Claims Nos.: 1-12, 19-21 (as far as they relate to 1-12)

Device for carrying out chemical reactions which comprises a reaction slider, method for controlling said device, and system that comprises a plurality of such devices.

2. Claims Nos.: 13-18, 19-21 (as far as they relate to 13-18)

Device for carrying out an oligonucleotide synthesis which device comprises a plurality of reaction chambers and display units for relevant reaction parameters, method of controlling said device, and system that comprises a plurality of such devices.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9857181 A	17-12-1998	AU 7823998 A	30-12-1998
EP 0164206 A	11-12-1985	DE 3565986 D	08-12-1988
		GB 2158075 A,B	06-11-1985
		JP 1965451 C	25-08-1995
		JP 6092436 B	16-11-1994
		JP 60239497 A	28-11-1985
		US 4728502 A	01-03-1988
EP 0181491 A	21-05-1986	AT 44244 T	15-07-1989
		AU 558709 B	05-02-1987
		AU 4856185 A	24-04-1986
		CA 1304916 A	14-07-1992
		DE 3571207 D	03-08-1989
		DK 466285 A	19-04-1986
		ES 547950 D	01-05-1987
		ES 8705352 A	16-07-1987
		FI 854050 A,B,	19-04-1986
		JP 63044948 A	25-02-1988
		JP 61118141 A	05-06-1986
		NO 854138 A,B,	21-04-1986
US 5538694 A	23-07-1996	DE 4206488 A	16-09-1993
		DE 59300794 D	23-11-1995
		WO 9317785 A	16-09-1993
		EP 0629144 A	21-12-1994
		JP 2620508 B	18-06-1997
		JP 7507480 T	24-08-1995
JP 62298599 A	25-12-1987	NONE	
JP 62294693 A	22-12-1987	NONE	
US 3306006 A	28-02-1967	US 3490879 A	20-01-1970
US 5837858 A	17-11-1998	US 5472672 A	05-12-1995
		CA 2174648 A	27-04-1995
		EP 1025902 A	09-08-2000
		EP 0734397 A	02-10-1996
		JP 9507505 T	29-07-1997
		WO 9511262 A	27-04-1995
		US 5814700 A	29-09-1998
		US 5529756 A	25-06-1996
WO 9965602 A	23-12-1999	AU 4687499 A	05-01-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01J19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 57181 A (FEYGIN ILYA ;HENDERSON IAN (US); AFFLECK RHETT L (US); KIESELBACH) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) Seite 10, Zeile 20 -Seite 12, Zeile 3; Abbildung 4	1,2,4,19
A	Seite 2, Zeile 34 -Seite 3, Zeile 6 ---	9-12
X	EP 0 164 206 A (HAMILL BRENDAN JAMES) 11. Dezember 1985 (1985-12-11) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-4,19
X	EP 0 181 491 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21. Mai 1986 (1986-05-21) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-4,19
Y	Seite 6, Zeile 23 - Zeile 30; Abbildung 1 ---	1-4,19
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18.08.00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veefkind, V

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 538 694 A (DELIUS HAJO) 23. Juli 1996 (1996-07-23) Spalte 1, Zeile 58 -Spalte 2, Zeile 24; Ansprüche 1-7; Abbildung 1 & EP 0 629 144 B (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM) 18. Oktober 1995 (1995-10-18) in der Anmeldung erwähnt ---	1-4,19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 198 (C-502), 8. Juni 1988 (1988-06-08) & JP 62 298599 A (SHIMADZU CORP), 25. Dezember 1987 (1987-12-25) Zusammenfassung ---	1-4
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 191 (C-501), 3. Juni 1988 (1988-06-03) & JP 62 294693 A (SHIMADZU CORP), 22. Dezember 1987 (1987-12-22) Zusammenfassung ---	1
A	US 3 306 006 A (URBAN P) 28. Februar 1967 (1967-02-28) das ganze Dokument ---	1
A	US 5 837 858 A (BRENNAN THOMAS M) 17. November 1998 (1998-11-17) ---	1
A	BAIER J ET AL: "SYNTHESIS AND PURIFICATION IN A SINGLE COLUMN ON A HIGH-THROUGHPUT AUTOMATED OLIGONUCLEOTIDE PRODUCTION SYSTEM" BIOTECHNIQUES,US,EATON PUBLISHING, NATICK, Bd. 20, 1996, Seiten 298-303, XP000857679 ISSN: 0736-6205 das ganze Dokument ---	1,9-12
E	WO 99 65602 A (NORTHWEST ENGINEERING INC ;MCLUEN GARY R (US); HUGENS DANIEL W (US) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) das ganze Dokument -----	9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-12, 19-21

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: 1-12, 19-21 (soweit sich auf 1-12 beziehend)

Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen mit Reaktionsslider, Verfahren zum Ansteuern dieser Vorrichtung, und Anordnung mit mehreren solcher Vorrichtungen.

2. Ansprüche: 13-18, 19-21 (soweit sich auf 13-18 beziehend)

Vorrichtung zur Durchführung einer Oligonukleotidsynthese mit mehreren Reaktionskammern und Anzeigeeinrichtung für relevante Reaktionsparameter, Verfahren zum Ansteuern dieser Vorrichtung, und Anordnung mit mehreren solcher Vorrichtungen.

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/Er 99/10022

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9857181 A	17-12-1998	AU 7823998 A	30-12-1998
EP 0164206 A	11-12-1985	DE 3565986 D	08-12-1988
		GB 2158075 A,B	06-11-1985
		JP 1965451 C	25-08-1995
		JP 6092436 B	16-11-1994
		JP 60239497 A	28-11-1985
		US 4728502 A	01-03-1988
EP 0181491 A	21-05-1986	AT 44244 T	15-07-1989
		AU 558709 B	05-02-1987
		AU 4856185 A	24-04-1986
		CA 1304916 A	14-07-1992
		DE 3571207 D	03-08-1989
		DK 466285 A	19-04-1986
		ES 547950 D	01-05-1987
		ES 8705352 A	16-07-1987
		FI 854050 A,B,	19-04-1986
		JP 63044948 A	25-02-1988
		JP 61118141 A	05-06-1986
		NO 854138 A,B,	21-04-1986
US 5538694 A	23-07-1996	DE 4206488 A	16-09-1993
		DE 59300794 D	23-11-1995
		WO 9317785 A	16-09-1993
		EP 0629144 A	21-12-1994
		JP 2620508 B	18-06-1997
		JP 7507480 T	24-08-1995
JP 62298599 A	25-12-1987	KEINE	
JP 62294693 A	22-12-1987	KEINE	
US 3306006 A	28-02-1967	US 3490879 A	20-01-1970
US 5837858 A	17-11-1998	US 5472672 A	05-12-1995
		CA 2174648 A	27-04-1995
		EP 1025902 A	09-08-2000
		EP 0734397 A	02-10-1996
		JP 9507505 T	29-07-1997
		WO 9511262 A	27-04-1995
		US 5814700 A	29-09-1998
		US 5529756 A	25-06-1996
WO 9965602 A	23-12-1999	AU 4687499 A	05-01-2000



PCT
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM ÜBERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : B01J 19/00		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40330
A2		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juli 2000 (13.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10022		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 1999 (16.12.99)		
(30) Prioritätsdaten: 198 60 821.7 30. Dezember 1998 (30.12.98) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MWG – BIOTECH AG [DE/DE]; Anzinger Strasse 7, D-85560 Ebersberg (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEIMBERG, Wolfgang [DE/DE]; Böhmerwaldstrasse 72, D-85560 Ebersberg (DE). WEICHSELGARTNER, Michael [DE/DE]; Im Tal 77, D-85560 Ebersberg (DE).		
(74) Anwalt: GANAHL, Bernhard; Reinhardt Söllner Ganahl, Hausen 5b, D-85551 Kirchheim Bei München (DE).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>

(54) Title: **DEVICE FOR CARRYING OUT CHEMICAL REACTIONS**

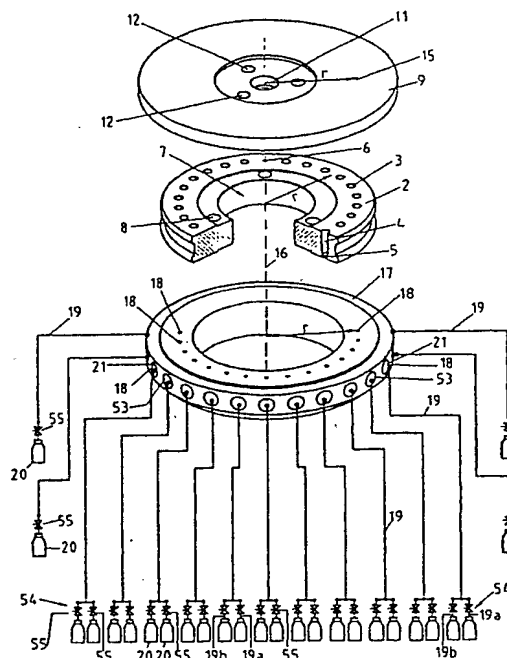
(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON CHEMISCHEN REAKTIONEN**

(57) Abstract

The invention relates to a device for carrying out chemical reactions. Said device comprises a reaction slider in which a plurality of through openings are configured as reaction chambers and a selection slider which is arranged on the upper surface of the reaction slider and which has at least one traversing control opening. Said selection slider is displaceable relative to the reaction slider in such a manner that the control opening thereof is aligned with one of the reaction chambers of the reaction slider so that a traversing connection for supply of the reaction chamber with a predetermined reagent is formed. The device is further provided with a slider for chemical agents which is arranged below the reaction slider and which is configured with through openings for feeding chemicals to the individual reaction chambers of the reaction slider. The invention provides a means for impinging the sliders with a predetermined force and further provides a valve arrangement with which chemicals can be fed to the chemical slider as a premix.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, mit einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind; einem Wahlslider, der an der oberen Oberfläche des Reaktionssliders angeordnet ist und der zumindest eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders derart verlagerbar ist, dass sich dessen Steueröffnung in fluchtender Anordnung mit einer der Reaktionskammern des Reaktionssliders befindet, so dass eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz geschaffen wird; und einem Chemikalien-Slider, der unterhalb des Reaktionssliders angeordnet und mit Durchgängen zum Zuführen von Chemikalien zu den einzelnen Reaktionskammern des Reaktionssliders ausgebildet ist. Die Erfindung zeichnet sich zum einen durch eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer vorbestimmten Kraft und zum anderen durch eine Ventilanordnung aus, mit welcher Chemikalien vorgemischt dem Chemikalien-Slider zugeführt werden können.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5

Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen

10

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Synthesen, vorzugsweise zum Synthetisieren von Oligonukleotiden.

15

Derartige Vorrichtungen sind bspw. aus der EP 0 164 206 B1 und der EP 0 181 491 B1 bekannt. Diese Vorrichtungen weisen jeweils mehrere stapelförmig übereinander angeordnete Reaktionsscheiben auf, in welchen jeweils drei oder vier als Kanäle dienende, durchgehende dünne Bohrungen und eine als Reaktionsgefäß dienende Bohrung mit zumindest bereichsweise größerem Querschnitt angeordnet sind. Die Reaktionsscheiben weisen eine mittige Bohrung auf, durch die sich ein als Verbindungselement dienender Bolzen erstreckt. An den Enden ist der Bolzen jeweils mit einem Gewinde versehen, auf welche je eine Mutter geschraubt ist, um die Reaktionsscheiben mit beträchtlicher Kraft zusammenzuhalten.

20

25

Die Reaktionsscheiben können um den Bolzen gedreht werden, wobei hierzu die Schraubverbindung zu lösen ist. Durch das Drehen der Reaktionsscheiben um den Bolzen werden die Kanäle in eine fluchtende Anordnung zu einer der Reaktionskammern gebracht, um eine bestimmte Reagenz dem Reaktionsgefäß zuzuführen.

30

Diese Vorrichtungen haben sich in der Praxis nicht bewährt, da die Anzahl der gleichzeitig ausführbaren Reaktionen begrenzt und bei jeder Änderung der einer bestimmten Reaktionskammer zuzuführenden Kombinationen von Reagenzien muß die Schraubverbindung gelöst werden und die Reaktionsscheiben müssen von Hand neu angeordnet werden.

35

In der DE 38 13 671 A1 ist eine Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionsfolgen beschrieben, die einen Stapel übereinander angeordneter und wahlweise gegeneinander schrittweise verschiebbarer Reaktionsplatten aufweist, die mit im Schrittabstand angeordneten Durchgängen versehen sind, von denen jeweils einer als Reaktionskammer ausgebildet ist. Eine Plattenverstelleinrichtung dient der wahlweisen Verschiebung der jeweiligen Platte relativ zum übrigen Plattenstapel. Es ist ein Hebelmechanismus vorgesehen, um die Platten nach einer Verschiebung zu beaufschlagen, damit eine einwandfreie Dichtung der in den Platten ausgebildeten Kanäle sichergestellt ist.

Aus der EP 629 144 B1 geht eine Vorrichtung zur Durchführung zeitgleich oder sequentiell ablaufender chemischer Reaktionen hervor, bei der in einer Vielzahl von Reaktionskammern gleichzeitig chemische Reaktionen ablaufen können, wie z.B. die Synthese von Oligonukleotiden. Hierzu werden anstelle von Scheiben Stäbe vorgesehen, die übereinanderliegend angeordnet und gegenseitig automatisch verschiebbar sind. In einem einzigen der Stäbe sind eine Vielzahl Reaktionskammern ausgebildet. Unter- und oberhalb der die Reaktionskammern aufweisenden Stäbe ist jeweils ein Stab mit einer einzigen Durchgangsbohrung vorgesehen, mit welchen jeweils eine bestimmte Reaktionskammer auf einer Seite mit einem ein Reagenz enthaltenden Gefäß und auf der anderen Seite mit einer Saugpumpe zum Ansaugen der Reagenz in die Reaktionskammer verbunden werden kann. Hierdurch ist es möglich, aus einer großen Anzahl von Reagenzien ein bestimmtes auszuwählen und in die Reaktionskammer zu saugen. Es ist insbesondere möglich, eine Vielzahl solcher Saugvorgänge mit kurzen zeitlichen Abständen auszuführen, wobei jeweils eine andere Reagenz und eine andere Reaktionskammer ausgewählt werden können. Hierdurch können in schneller Abfolge beliebige Kombinationen von Reagenzien in den Reaktionskammern kombiniert und zur chemischen Reaktion gebracht werden.

Ein weiterer Vorteil dieser bekannten Vorrichtung liegt darin, daß die zur Chemikaliensteuerung notwendigen Totvolumen und die Reaktionskammern klein gehalten werden können, so daß der Verbrauch an Reagenzien, die insbesondere bei der Oligonukleotid-Synthese sehr teuer sind, gering ist. Bei weiteren bekannten Vorrichtungen (z.B. DE 35 25 678 A1) werden Ventile zur Steuerung des Chemikalienflusses verwendet, die große Totvolumen besitzen, wodurch die Chemikalienausbeute gering ist.

Bei der aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Vorrichtung werden die Stäbe mit einem hohen Druck aneinandergedrückt, damit sie im Bereich ihrer Kontaktflächen dicht sind und keine Reagenzien zwischen die Stäbe kriechen. Der hohe Druck verursacht beim gegenseitigen Verschieben der Stäbe jedoch einen erheblichen Verschleiß. Es ist zudem schwierig, derart langgestreckte Stäbe mit der notwendigen Präzision und Festigkeit herzustellen. Beim Härten solcher Stäbe besteht immer die Gefahr, daß sie sich verziehen. Die maximale Anzahl der Reaktionskammern ist durch die maximale, mit technisch und wirtschaftlich vertretbarem Aufwand, herstellbare Länge der Stäbe begrenzt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen der eingangs genannten Art derart weiterzubilden, so daß sie trotz einer einfachen und kompakten Ausbildung mit einer großen Anzahl von Reaktionskammern einen hohen Durchsatz gewährleistet.

Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, umfaßt

- einen Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
- einen Wahlslider, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
- einen Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslider gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslider durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und

eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer Kraft vorgesehen ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse angreift.

- 5 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern am Reaktionsslider erlaubt eine sehr kompakte Ausbildung des Reaktionssliders mit einer Vielzahl von Reaktionskammern.

- 10 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erzeugt in Kombination mit der zentral angreifenden Beaufschlagungseinrichtung zum Zusammendrücken der Slider eine um die Drehachse symmetrische Druckverteilung, so daß selbst bei einer Vielzahl von Reaktionskammern der Druck gleichmäßig auf die Bereiche der einzelnen Reaktionskammern verteilt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß trotz einer Vielzahl von Reaktionskammern diese sicher abgedichtet werden. Mit der Erfindung können
15 viele Reaktionskammern vorgesehen werden, wodurch ein hoher Durchsatz erzielt wird, und gleichzeitig kann die Abdichtung der vielen Reaktionskammern sichergestellt werden.

- 20 Mit dieser Beaufschlagungseinrichtung können die Slider in einer bestimmten Stellung mit einer vorbestimmten Kraft von z.B. 100 N aneinander gepreßt werden, wobei die Kraft zum Drehen der Slider vermindert oder gelöst wird, so daß der Verschleiß gering gehalten wird und über einen langen Zeitraum die Dichtheit an den Kontaktflächen der Slider gewährleistet ist.

- 25 Durch die kreisförmige Anordnung der Reaktionsslider können die Slider plattenförmig und insbesondere in der Form einer Ringscheibe gefertigt werden, wodurch der Fertigungsaufwand im Vergleich zu den aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Stäben erheblich vermindert wird. Dies beruht unter anderem darauf, daß Platten wesentlich einfacher mit planen Flächen als Stäbe ausgebildet werden können, welche sich zu-
30 dem beim Härten oftmals verziehen. Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erlaubt somit ein einfacheres Herstellen planer und damit flüssigkeitsdichter Kontaktflächen.

- 35 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist eine Antriebseinheit mit einem zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse und zwei konzentrisch und ineinander angeordneten Hohlwellen vorgesehen, auf welche drehfest der Reaktionsslider

bzw. der Wahlslider aufgesetzt werden können. Diese von den Slidern getrennte Ausbildung der Antriebseinheit erlaubt ein einfaches und schnelles Austauschen der Slider, die vorzugsweise mittels einer Steckverbindung drehfest mit der Antriebseinheit verbunden werden können. Hierdurch ist es möglich, z.B. die Anzahl der Reaktionskammern durch Austauschen des Reaktionssliders zu verändern und auf die jeweiligen Anforderungen anzupassen.

- Nach der Lösung gemäß Anspruch 9 wird eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen vorgesehen, mit
- 10 - einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
 - einem Wahlslider, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
 - 15 - einem Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslider gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden
- und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslider durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und
- 20 einige der Zuführ-Öffnungen jeweils mit einer Chemikalien-Zuführleitung in Verbindung stehen, und die Chemikalien-Zuführleitungen jeweils mit einer Ventilanordnung verbunden sind, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien zuführbar sind.
- 30 Durch die erfindungsgemäße Ausgestaltung können über einige der Zuführ-Öffnungen die Reagenzien bereits vorgemischt zugeführt werden. Dies kann z.B. sehr vorteilhaft zum Zuführen von mit einem Aktivator vorgemischten Basenreagenzien verwendet werden. Hierdurch wird die Durchmischung der Basenreagenz mit dem
- 35 Aktivator erheblich verbessert, wodurch innerhalb einer kürzeren Zeit ein besseres Reaktionsergebnis erhalten wird, als es im Stand der Technik bekannt war. Dies führt

zu einer weiteren Steigerung des an sich durch die Vielzahl von Reaktionskammern erzielten hohen Durchsatz.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen beispielhaft näher erläutert.

5 Die Zeichnungen zeigen schematisch:

Fig. 1 mehrere Slider der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer teilweise aufgebrochenen, schematisch vereinfachten perspektivischen Explosionsdarstellung,

10

Fig. 2 eine Ausführungsform eines Chemikalien-Sliders in perspektivischer Ansicht, und

15

Fig. 3 eine weitere Ausführungsform eines Chemikalien-Sliders in perspektivischer Ansicht, schematisch vereinfacht, und

Fig. 4 die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen in einer Querschnittsdarstellung.

20 Die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 zur Durchführung von chemischen Reaktionen weist als zentrales Element einen Reaktionsslider 2 auf. Der Reaktionsslider 2 ist als Ringscheibe aus einer Stahlplatte mit in der Draufsicht kreisförmiger Form ausgebildet. Am Umfangsbereich des Reaktionssliders sind entlang einer Kreisbahn mit Radius r eine Vielzahl von als Reaktionskammern 3 dienende Durchgangslöcher einge-
25 bracht. Im dargestellten Ausführungsbeispiel weist der Reaktionsslider 2 insgesamt 24 Reaktionskammern 3 auf. Die Reaktionskammern weisen einen Reaktionsbereich 4 mit größerem Innendurchmesser und einen unteren Bereich 5 mit kleinerem Innendurchmesser auf. Soll die erfindungsgemäße Vorrichtung für die Oligonukleotid-Synthese eingesetzt werden, so werden in den Reaktionsbereichen an sich bekannte
30 Fritten zur Aufnahme der Reagenzien eingesetzt.

Die Reaktionskammern 3 können auch zur Aufnahme von Kartuschen ausgebildet sein, die in der Deutschen Gebrauchsmusteranmeldung DE 299 21 606.3 beschrieben sind. Derartige Kartuschen erleichtern die Abdichtung der Reaktionskammern.

35

Zusätzlich zu den Reaktionskammern 3 sind an der Kreisbahn zwei Durchgangsöffnungen eingebracht, die durchgehend einen schmalen Innendurchmesser aufweisen und als Spülkanäle 6 dienen. Die beiden Spülkanäle 6 sind diametral auf der Kreisbahn angeordnet und unterteilen die Reaktionskammern 3 in zwei Bereiche mit je zwölf Reaktionskammern 3. Der Reaktionsslider 2 ist mit einer zentralen Öffnung 7 versehen. Benachbart zur zentralen Öffnung 7 sind drei mit gleichem Winkelabstand um den Mittelpunkt des Reaktionssliders 2 angeordnete durchgehende Mitnahmeöffnungen 8 eingebracht.

Der Reaktionsslider 2 ist in der erfindungsgemäßen Vorrichtung horizontal angeordnet, wobei angrenzend an seiner oberen Seite ein Wahlslder 9 vorgesehen ist. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel ist der Wahlslder 9 aus einer Stahlplatte gefertigt. Der Wahlslder 9 weist eine in der Draufsicht kreisförmige zentrale Öffnung 11 auf. Angrenzend an der zentralen Öffnung 11 sind drei im gleichen Winkelabstand angeordnete Mitnehmeröffnungen 12 in den Wahlslder 9, eingebracht. Der Wahlslder 9 weist einen größeren Durchmesser als der Reaktionsslider 2 auf. An dem Wahlslder 9 ist eine vertikal durchgehende Steueröffnung 15 eingebracht. Die Steueröffnung 15 des Wahlsliders 9 ist mit dem Radius r der Kreisbahn, auf welcher die Reaktionskammern 3 des Reaktionssliders 2 angeordnet sind, vom Mittelpunkt des Wahlsliders 9 beabstandet, so daß die Steueröffnung 15 bei einer Umdrehung des Wahlsliders 9 die gleiche Kreisbahn wie die Reaktionskammern 3 beschreibt.

Hierdurch kann durch Drehen des Wahlsliders 9 bezüglich des Reaktionssliders 2 um die gemeinsame vertikale, mittige Achse 16 die Steueröffnung 15 mit jeweils einer der Reaktionskammern 3 oder einem der Spülkanäle 6 in fluchtende Übereinstimmung gebracht werden, so daß jeweils ein sich durch den Wahlslder 9 und den Reaktionsslider 2 hindurch erstreckender Kanal ergibt.

Der Wahlslder 9 und der Reaktionsslider 2 sind auf einem Chemikalien-Slider 17 angeordnet. Der Chemikalien-Slider 17 ist ein Stahlring mit etwa rechteckigem, bspw. quadratischem Querschnitt. Der Chemikalien-Slider 17 ist konzentrisch zur gemeinsamen vertikalen Achse 16 angeordnet und weist eine Vielzahl von Durchgangsöffnungen 18 auf, die entlang einer Kreisbahn mit dem Radius r um die gemeinsame Achse 16 angeordnet sind. Die Durchgangsöffnungen 18 sind auf der Kreisbahn vorzugsweise mit gleichem Abstand voneinander angeordnet, wobei sich der Abstand zwischen zwei benachbarten Durchgangsöffnungen 18 vorzugsweise von dem Ab-

stand zwischen zwei benachbarten Reaktionskammern 3 des Reaktionssliders 2 unterscheidet, so daß jeweils nur eine einzige Durchgangsöffnung 18 mit einer einzigen Reaktionskammer 3 in kommunizierender Verbindung stehen kann.

- 5 Bei einer alternativen Ausführungsform entsprechen die Winkelabstände zwischen zwei benachbarten Durchgangsöffnungen 18 den Winkelabständen zwischen zwei benachbarten Reaktionskammern 3. Bei dieser Ausführungsform wird in den Pausen zwischen zwei Chemikalienfördervorgängen der Reaktionsslider 2 gegenüber dem Chemikalien-Slider 17 um einen Zwischenschritt versetzt, der z.B. einem halben Winkelabstand zwischen zwei benachbarten Reaktionskammern 3 entspricht, so daß keine der Reaktionskammern 3 mit keiner der Durchgangsöffnungen 18 fluchtet oder die Reaktionskammern 3 sich nicht mit den Durchgangsöffnungen 18 überlappen. Hierdurch wird ein Chemikalienfluß in die Reaktionskammern 3 sicher unterbunden.
- 10
- 15 Die Durchgangsöffnungen 18 des Chemikalien-Sliders 17 sind zu dessen äußerer Mantelfläche 53 umgelenkt, an der sie in Form von Anschlußöffnungen 21 münden. An den Anschlußöffnungen 21 sind Chemikalien-Zuführleitungen 19 z.B. in Form von Schläuchen angeschlossen, die jeweils zu einer Ventilanordnung 54 führen, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien der Chemikalien-Zuführleitung zuführbar sind.
- 20

- Bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel verzweigen einige der Chemikalien-Zuführleitungen 19 in zwei Zweigleitungen 19a, 19b, in welchen jeweils ein Schaltventil 55 angeordnet ist und die jeweils zu einem Chemikaliengefäß 20 führen, in dem sich eine vorbestimmte Reagenz befindet. Die mit einer sich verzweigenden Chemikalien-Zuführleitung 19 verbundenen Durchgangsöffnungen 18 des Chemikalien-Sliders 17 können somit mit einer vorbestimmten Reagenz oder mit einer vorbestimmten Mischung aus zwei Reagenzien beschickt werden. Die Durchgangsöffnungen 18 fungieren somit als Chemikalien-Zuführöffnungen zum Zuführen von Chemikalien zu den Reaktionskammern 3 des Reaktionssliders 2.
- 25
- 30

- Die unverzweigten Chemikalien-Zuführleitungen 19 führen zu jeweils einem einzigen Chemikaliengefäß 20. In diesen Chemikalien-Zuführleitungen sind zweckmäßigerweise weitere Schaltventile 55 angeordnet, die einen unbeabsichtigten Chemikalienstrom aus einem der Chemikaliengefäße 20 zu einer Reaktionskammer 3 unterbinden können.
- 35

Der Chemikalien-Slider 17 ist in der erfindungsgemäßen Vorrichtung feststehend angeordnet und zum Drehen des Wahlsiders 9 und zum Drehen des Reaktionssliders 2 ist jeweils eine Antriebseinrichtung (in Fig. 1 nicht dargestellt) vorgesehen, so daß der Wahlsider 9 unabhängig vom Reaktionsslider 2 um die gemeinsame Achse 16 zumindest eine volle Umdrehung (360°) gedreht werden kann. Die Steueröffnung 15 des Wahlsiders 9 steht über eine weitere Leitung (nicht dargestellt) mit einer Dosierpumpe (nicht dargestellt) in Verbindung.

10 Nachfolgend wird die grundsätzliche Funktionsweise der in Fig. 1 gezeigten Slider-Anordnung zur Durchführung von chemischen Reaktionen näher erläutert.

In den einzelnen Chemikaliengefäßen 20 befinden sich unterschiedliche Reagenzien, so daß über die Ventilanordnungen 54 den entsprechenden Durchgangsöffnung 18 des Chemikalien-Sliders 17 zwei Reagenzien zugeführt werden können. Durch Anordnen einer der Reaktionskammern 3 über einer bestimmten Durchgangsöffnung 18 des Chemikalien-Sliders 17 und durch gleichzeitiges Anordnen der Steueröffnung 15 des Wahlsiders 9 über dieser Reaktionskammer 3 können von der vorbestimmten Durchgangsöffnung 18 eine oder mehrere Reagenzien der Reaktionskammer 3 zugeführt werden, indem diese mittels einer Dosierpumpe (nicht dargestellt) angesaugt werden. Bei den im vorliegenden Ausführungsbeispiel aus zwei Ventilen 55 bestehenden Ventilanordnungen kann entweder ein einziges Ventil geöffnet sein, so daß lediglich eine einzige Reagenz zugeführt wird, oder es können beide Ventile gleichzeitig oder in einer schnellen Folge abwechselnd geöffnet sein, so daß ein Gemisch aus zwei Reagenzien zugeführt wird.

Soll eine Oligonukleotidsynthese durchgeführt werden, so ist es zweckmäßig die die Basenbausteine enthaltenden Reagenzien (Phosphorigsaureesteramide) gemischt mit einem Aktivator (z.B. Tetracol in Acetonitril) zuzuführen, da durch das Vormischen der beiden Reagenzien unmittelbar vor dem Zuführen zu einer Reaktionskammer in kürzerer Zeit eine wesentlich bessere Reaktionsausbeute erzielt wird, als wenn die beiden Reagenzien nicht intermittierend aufeinanderfolgend zugeführt werden.

35 Befindet sich die gewünschte Menge einer Reagenz oder einer Mischung aus Reagenzien in der Reaktionskammer 3, so wird der Reaktionsslider 2 und/oder der Wahlsider 9 gedreht, wodurch die von einem Chemikalien-Gefäß 20 bis zur Dosierpumpe

durchgehende Verbindung unterbrochen ist, so daß kein weiterer Chemikalienfluß möglich ist. Diese Reaktionskammer 3 kann von der Durchgangsöffnung 18 des Chemikalien-Sliders 17 durch eine kurze Drehbewegung entfernt werden, so daß die Reaktionskammer 3 auch an ihrem unteren Ende verschlossen ist. Dieser Chemikalienfluß kann auch durch Schließen der entsprechenden Ventile 55 unterbunden werden.

Der Vorgang des Ansaugens einer bestimmten Reagenz bzw. eines bestimmten Reagenziengemisches in eine bestimmte Reaktionskammer 3 kann beliebig wiederholt werden und es können dabei die Reagenzien und/oder die Reaktionskammern 3 in einer beliebigen Reihenfolge ausgetauscht werden, so daß jeder Reaktionskammer zu einem vorbestimmten Zeitpunkt eine bestimmte Menge einer vorbestimmten Reagenz zugeführt werden kann. Da die unterschiedlichen Drehpositionen der Slider in wenigen Sekundenbruchteilen eingestellt werden können, können die einzelnen Reaktionskammern 3 quasi gleichzeitig mit gleicher oder unterschiedlicher Abfolge von Reagenzien versorgt werden. In den einzelnen Reaktionskammern 3 lassen sich somit gezielt bestimmte chemische Reaktionen erzeugen.

Vorzugsweise sind die Slider, insbesondere der Reaktionsslider 2 auf eine für die chemischen Reaktionen geeignete Temperatur temperiert.

Fig. 2 zeigt schematisch in einer perspektivischen Schnittansicht eine weitere Ausführungsform eines Chemikalien-Sliders 17. Dieser Chemikalien-Slider 17 besteht aus einem ringförmigen Körper mit einer äußeren Mantelfläche 53, die am oberen und unteren Randbereich jeweils zu einer zur Mantelfläche 53 schräg verlaufenden Fläche 53a, 53b abgeschrägt ist.

Es sind zwei Arten von Durchgangsöffnungen 18a, 18b vorgesehen. Die überwiegende Anzahl der Durchgangsöffnungen 18a mündet an der oberen Oberfläche des Chemikalien-Sliders 17 und ist im rechten Winkel zur Mantelfläche 53 abgewinkelt. An dieser Mündungsstelle der Durchgangsöffnung 18a ist ein Mehrwegeventil 56 angeordnet, das jeweils mit einer im Chemikalien-Slider 17 ausgebildeten oberen und einer unteren Zweigleitungen 57, 58 in Verbindung steht. Die beiden Zweigleitungen 57, 58 führen jeweils von der Mantelfläche 53 zu einer an der oberen oder der unteren Abschrägung 53a, 53b ausgebildeten Anschlußausnehmung 59. Diese Anschlußausnehmungen 59 können jeweils einen mit einem Schlauch (nicht dargestellt)

verbunden Anschlußkörper 60 aufnehmen. Die Schläuche sind jeweils mit einem Chemikaliengefäß 20 verbunden und stellen einen Teil der Zweigleitungen 57, 58 dar. Die Mehrwegeventile 56 sind im vorliegenden Ausführungsbeispiel als 2-Wegeventile ausgebildet, die jeweils eine der Durchgangsöffnungen 18 entweder mit der oberen oder der unteren Zweigleitung 57, 58 verbinden. Diese 2-Wegeventile 56 besitzen nur zwei Zustände, wobei in einem Zustand die obere und im anderen Zustand die untere Zweigleitung mit der Durchgangsöffnung 18 verbunden ist. Derartige Ventile besitzen nur ein äußerst kleines Totvolumen, so daß die hierdurch erzeugten Verluste an Chemikalien sehr gering sind.

Die zweite Art der Durchgangsöffnungen 18b führen jeweils von der oberen Oberfläche des Chemikalien-Sliders 17 zu einer einzigen, an der unteren Abschrägung 53b angeordneten Anschlußausnehmung 59, in der ein Anschlußkörper 60 aufgenommen werden kann, der mit einem zu einem Chemikaliengefäß führenden Schlauch (nicht dargestellt) in Verbindung steht.

Bei der Synthese von Oligonukleotiden werden folgende Reaktionsvorgänge aufeinanderfolgend zum Anlagern jeweils einer Base durchgeführt. Zunächst wird von einem bestehendem Oligonukleotid oder einer Startreagenz die 5'-Schutzgruppe abgespalten. Hierzu wird der Reaktionskammer eine Abspaltreagenz (z.B. Trichloressigsäure) zugeführt.

Nach dem Abspaltvorgang wird eine Base angelagert, indem der Reaktionskammer die Basenreagenz (Phosphorigsäureesteramide) zusammen mit einem Aktivator (Tetracol in Acetonitril) zugeführt wird.

Nach dem Abspaltvorgang wird ein Cappingvorgang durchgeführt, bei dem mittels zweier Capping-Reagenzien (Cap-A: Essigsäureanhydrid in Tetrahydrofuran gelöst, Cap-B: n-Methyl-Timidazol in Tetrahydrofuran gelöst und eine Spur Pyridin oder Colidin) die aktivierten, aber nicht mit einer Base versehenen 5'-Enden für eine weitere Anlagerung von Basen blockiert werden. Hierdurch wird das Entstehen von Oligonukleotiden mit unerwünschten Basenkombinationen verhindert.

Danach wird durch das Zuführen von in Acetonitril gelöstem Jod 3-wertiger Phosphor in 5-wertigen Phosphor oxidiert.

Diese Reaktionsvorgänge werden zum Anlagern jeweils einer Base wiederholt. Zwischen den einzelnen Reaktionsvorgängen wird jeweils eine Waschreagenz (z.B. Acetonitril) durch die Reaktionskammer geleitet, um überschüssige Reagenzien zu entfernen.

5

Die Basen umfassen in der Regel Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G), Thymin (T) und/oder Uracil (U). Es können auch andere Basen vorgesehen werden, die z.B. zu Markierungszwecken verwendet werden.

- 10 Sowohl beim Anlagerungsvorgang als auch beim Cappingvorgang werden der Reaktionskammer eine Mischung aus zwei Reagenzien zugeführt, die als Mischung nicht bevorratet werden können. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung werden diese Mischungen am Chemikalien-Slider 17 gemischt. Das Mischen erfolgt durch schnel-
- 15 18, wodurch die beiden Reagenzien intermittierend der Reaktionskammer zugeführt und gemischt werden. Nach dem Zuführen einer solchen Mischung ist es zweckmäßig, den von der Ventilanordnug zur Reaktionskammer führenden Leitungsabschnitt und die Reaktionskammer selbst zu spülen. Hierzu wird die jeweils kostengünstigere der beiden Mischungsreagenzien als Spülung verwendet.

20

Die Reagenzien (Abspaltungsreagenz, Oxidationsreagenz, Waschreagenz), die den Reaktionsvorgängen ungemischt zugeführt werden, werden von dem jeweiligen Chemikaliengefäß über eine unverzweigte Chemikalien-Zuführleitung und eine der Durchgangsöffnungen 18b der Reaktionskammer zugeführt, ohne daß hierbei eine

25 Ventilanordnung mit einem Mehrwegeventil zwischengeschaltet ist.

Bei dieser Ausführungsform ist es zweckmäßig, sowohl in den verzweigten als auch in den unverzweigten Chemikalien-Zuführleitungen ein Schaltventil (nicht dargestellt) vorzusehen, damit ein unerwünschter Chemikalienstrom unterbunden werden kann.

30

Der erfindungsgemäße Chemikalien-Slider 17 weist zumindest fünf mit einer Ventilanordnung verbundene Durchgangsöffnungen 18a (für vier Basen und dem jeweiligen Aktivator und den beiden Cappingreagenzien) und zumindest drei unverzweigte Durchgangsöffnungen 18b (für die Abspaltreagenz, Waschreagenz, Oxidationsreagenz) auf.

35

In Fig. 3 ist schematisch vereinfacht eine weitere Ausführungsform eines Chemikalien-Sliders 17 dargestellt. Dieser Chemikalien-Slider besitzt lediglich fünf Durchgangsöffnungen 18, die jeweils über eine Chemikalien-Zuführleitung 19 mit einer Ventilanordnung verbunden sind. Eine der fünf Ventilanordnungen ist eine 7-fach-Ventilanordnung 54 mit sieben Ventilen 55, die jeweils die Chemikalienzuführung aus einem Chemikaliengefäß 20 steuern. Eine weitere Ventilanordnung 54 ist eine 2-fach-Ventilanordnung 54 mit zwei Ventilen 55, die jeweils die Chemikalienzufuhr aus einem Chemikaliengefäß steuern. Die übrigen drei Ventilanordnungen sind 1-fach-Ventilanordnungen, die jeweils aus einem einzigen Ventil 55 bestehen.

An die 7-fach-Ventilanordnung sind Chemikaliengefäße 20 mit einer ersten Spülung S1 (z.B. Argon), einer zweiten Spülung S2 (z.B. Acetonitril), einem Aktivator AK und den vier Basenreagenzien A, C, G und T angeschlossen. An die 2-fach-Ventilanordnung sind Chemikaliengefäße 20 mit den beiden Cappingreagenzien CA und CB angeschlossen. An die 1-fach-Ventilanordnungen sind Chemikaliengefäße mit einer Abspaltreagenz AB bzw. einer Oxidationsreagenz O oder einer Waschreagenz W angeschlossen. Die Chemikaliengefäße 20 mit den Spülungen S1 und S2 sind an dem von den Durchgangsöffnungen 18 entfernten Enden der Chemikalien-Zuführleitung 19 angeordnet, damit sie die gesamte Chemikalien-Zuführleitung spülen und damit alle Rückstände der übrigen Chemikalien entfernen können.

Bei dieser Ausführungsform ist gegenüber der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform nachteilig, daß der die einzelnen Ventile 55 verbindende Leitungsabschnitt und der zu den Durchgangsöffnungen 18 führende Leitungsabschnitt ein Totvolumen beim Wechsel von einer Reagenz auf eine andere Reagenz bildet, aus welchem unbrauchte Chemikalien gespült werden müssen, ohne daß sie zur Anwendung gelangen. Dieser Nachteil kann durch kurze Leitungsführungen begrenzt werden und wird für Anwendungen in Kauf genommen, bei welchen gezielte Mischungen an Basenreagenzien den Reaktionskammern zugeführt werden, um in einer Reaktionskammer vorbestimmte Mengen sich z.B. an einer einzigen Stelle unterscheidender Oligonukleotide zu erzeugen. Für derartige sich nur geringfügig an einer oder wenigen Stellen unterscheidenden Oligonukleotidpaaren entsteht ein zunehmend größerer Bedarf.

Ein weiterer Vorteil dieser Ausführungsform ist, daß der Chemikalien-Slider 17 nur wenige Durchgangsöffnungen 18 besitzt. Für diese kann einfach ein Winkelabstand gewählt werden, der sich vom Winkelabstand zweier benachbarter Reaktionskam-

mern 3 derart unterscheidet, daß jeweils nur eine einzige Durchgangsöffnung 18 fluchtend zu einer der Reaktionskammern 3 angeordnet ist und die anderen Durchgangsöffnungen weder zu einer anderen Reaktionskammer fluchten noch sich mit dieser überlappen. Wird der Reaktionsslider ein Stück gedreht, so sind alle kommunizierenden Verbindungen zwischen den Durchgangsöffnungen 18 und den Reaktionskammern 3 unterbrochen und ein unerwünschter Chemikalienfluß wird sicher verhindert.

Falls weitere Basen oder andere Chemikalien zugeführt werden sollen, können weitere Ventilanordnung mit zwei bis sieben oder mehr Ventilen vorgesehen werden.

Nachfolgend wird der mechanische Aufbau einer erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionen anhand von Fig. 4 näher erläutert.

Diese Vorrichtung 1 weist eine aus einem Reaktionsslider 2, einem Wahlslder 9 und einem Chemikalien-Slider 17 bestehende Einheit auf, die im wesentlichen genauso wie die in Fig. 1 dargestellte Einheit ausgebildet ist.

Diese aus den Slidern 2, 9 und 17 bestehende Einheit ist auf einer Antriebseinheit 22 angeordnet. Die Antriebseinheit 22 weist ein etwa zylinderförmiges feststehendes Antriebsgehäuse 23 und zwei konzentrisch und ineinander angeordnete Hohlwellen 24, 25 auf. Die zum Antriebsgehäuse 23 benachbarte Hohlwelle 24 ist gegenüber dem Antriebsgehäuse 23 mittels zweier Lager 26 drehbar gelagert. Zwischen den beiden Lagern 26 ist eine Abstandsbuchse 27 angeordnet, um die Lager 26 auf einem vorbestimmten Abstand zu halten. Die innerste Hohlwelle 25 ist gegenüber der Hohlwelle 24 wiederum durch zwei weitere Lager 28 drehbar gelagert.

An der oberen Stirnfläche des Antriebsgehäuses 23 sind vertikal nach oben vorstehende Stifte 29 angebracht, die in korrespondierende Sacklöcher 30 des Chemikalien-Sliders 17 eingreifen.

Die obere Stirnfläche der innersten Hohlwelle 25 ist mit vertikal nach oben vorstehenden Mitnehmerstiften 31 versehen, die in die Mitnehmeröffnungen 12 (Fig. 1) des Wahlslders 9 eingreifen. In entsprechender Weise sind an der zum Antriebsgehäuse 23 benachbarten Hohlwelle 24 an deren oberen Stirnfläche Mitnehmerstifte 32 vorgesehen, die in die Mitnehmeröffnungen 8 des Reaktionssliders 2 eingreifen.

Der Chemikalien-Slider 17, der Wahlslder 9 und der Reaktionsslder 2 sind somit mittels einer lösbaren Steckverbindung drehfest mit dem Antriebsgehäuse 23 bzw. und den beiden Hohlwellen 24, 25 verbunden. Am unteren Ende der beiden Hohl-
5 wellen 24, 25 sind an diese radial nach außen vorstehende Zahnkränze 33, 34 vorgesehen, an welchen jeweils über einen Zahnriemen verbunden ein Schrittmotor (nicht dargestellt) angreifen kann. Das Antriebsgehäuse 23 ist an seinem unteren Bereich drehfest mit einer Grundplatte 35 verbunden, wobei die gesamte Antriebseinheit 22 sich durch eine in der Grundplatte 35 ausgebildete Öffnung 36 hindurch erstreckt.

10 Am Wahlslder 9 liegt eine Druckplatte 37 auf, die mit dem Wahlslder 9 mittels einer Schraubverbindung 38 drehfest verbunden ist. Die Druckplatte 37 ist mit einer zentralen Öffnung 37a versehen, durch die die gemeinsame, vertikale Achse 16 der Slider 2, 9, 17 verläuft. Die innerste Hohlwelle 25 ist zudem konzentrisch zu der Achse
15 16 angeordnet, so daß von der Druckplatte 37 bis zum unteren Endbereich der Antriebseinheit 22 ein Durchgang ausgebildet ist. In diesem Durchgang ist eine Zugstange 39 angeordnet, die nach oben über die Druckplatte 37 vorsteht und nach unten an der Antriebseinheit 22 ein Stück vorsteht. An ihrem oberen Ende ist die Zugstange 39 mit einem Druckkolben 40 verbunden, der auf der Druckplatte 37 von oben
20 aufliegt, wobei zwischen dem Druckkolben 40 und der Druckplatte 37 ein Lager 41 eingebracht ist, so daß die Druckplatte 37 bzgl. des Druckkolbens 40 gedreht werden kann. Am unteren Ende der Zugstange 39 ist ein Kipphebel 42 angelenkt, der sich etwa parallel zur Grundplatte 35 erstreckt und an seiner Längsmittle an einem Kippgelenk 43 drehbar befestigt ist. Das Kippgelenk 43 ist an einem sich von der Grund-
25 platte 35 nach unten erstreckenden Steg 44 angeordnet.

An dem von der Zugstange 39 entfernten Ende des Kippgelenkes 43 ist mittels eines Zwischenlenkers 45 eine vertikal nach oben stehende Ankerstange 46 gelenkig befestigt. Die Ankerstange 46 verläuft durch eine weitere Öffnung 47 der Grundplatte 35
30 und durch einen Elektromagneten, der in einem Magnetgehäuse 48 angeordnet ist. Die Ankerstange 46 steht mit ihrem oberen Ende am Magnetgehäuse 48 vor. Im Magnetgehäuse 48 ist ein zylinderrohrförmiger Anker vorgesehen, durch den sich die Ankerstange 46 hindurch erstreckt. Der Anker ist fest mit der Ankerstange 46 verbunden. Eine auf Druck belastete Spiralfeder 50 stützt sich an der Oberseite des Magnetgehäuses 48 ab und ist mit dem oberen Ende der Ankerstange 46 verbunden.
35

Im stromlosen Zustand des Elektromagneten 48 befindet sich der Anker in einer nach oben geschobenen Stellung, so daß die Ankerstange 46 durch die Wirkung der Spiralfeder 50 nach oben gedrückt wird. Die von der Ankerstange 46 auf den Kipphebel 42 ausgeübte Kraft wird von diesem auf eine nach unten wirkende Zugkraft auf die Zugstange 39 übertragen, welche wiederum den Druckkolben 40 nach unten gegen die Druckplatte 37 drückt. Die Slider 2, 9 und 17 werden somit zwischen dem Antriebsgehäuse 23 und der Druckplatte 37 mit einer vorbestimmten Kraft zusammenge-
drückt, die z.B. 100 Newton betragen kann.

10 Wird der Elektromagnet 48 unter Strom geschaltet, so wird der Anker in den Elektromagneten gezogen, wodurch sich die Ankerstange 46 absenkt und die Zugstange 39 anhebt und der Druck auf die Slider 2, 9, 17 vermindert oder auch völlig aufgehoben werden kann.

15 Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann während des Verdrehens des Wahlsli-
ders 9 bzw. des Reaktionssliders 2 der an den Kontaktflächen zwischen den Slidern
wirkende Druck somit kurzzeitig vermindert bzw. vollständig aufgehoben werden, wo-
durch der Verschleiß beim Drehen der Slider wesentlich geringer als bei herkömmlich
automatisch arbeitenden Vorrichtungen ist. Zudem wird während des Ansaugens von
20 Reagenzien durch das Anlegen des Druckes die notwendige Dichtheit sichergestellt.

Zur weiteren Vermeidung des Verschleißes der Slider können diese mit einer PFD-
Beschichtung oder einer Keramik-Beschichtung versehen sein. Anstelle von Slidern
aus Stahl sind auch Slider aus Kunststoff, Keramik- oder Glaswerkstoffen, insbeson-
25 dere Materialien mit geringem Gleitwiderstand und hoher Chemikalienbeständigkeit,
wie z.B. Teflon möglich.

Die Erfindung ist oben anhand eines Ausführungsbeispiels mit 24 Reaktionskammern
erläutert worden. Es können auch 48 oder 96 Reaktionskammern vorgesehen sein.

30 Die Anzahl von 24, 48 und 96 Reaktionskammern wird bevorzugt, da die erzeugten
Reaktionsprodukte in der Regel in Gefäßen einer Mikrotiterplatte abgelegt werden.
Die gebräuchlichen Mikrotiterplatten besitzen 96 Reaktionsgefäße, so daß bei 24, 48
oder 96 Reaktionskammern mit einem, zwei oder vier Synthesvorgängen alle Gefä-
ße einer Mikrotiterplatte mit Syntheseprodukten gefüllt werden können.

35

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Anzeigeeinrichtung mit jeweils einem Anzeigefeld für jede Reaktionskammer vorgesehen. Auf diesen Anzeigefeldern wird jeweils ein für die Qualität des Synthetisierverfahrens signifikanter Wert angezeigt.

5

Hierzu ist ein optischer Sensor 51 vorgesehen, der möglichst nahe an den Reaktionskammern 3 bzw. dem oberen Wahlslder 9 angeordnet ist. Im vorliegenden Ausführungsbeispiel ist der optische Sensor 51 unmittelbar an einer oberen Gehäuseabdeckung angeordnet. Es ist jedoch auch möglich, den optischen Sensor in den Wahlslder 9 benachbart zur Steueröffnung 15 zu integrieren. Vom optischen Sensor 51 führt eine Leitung 52 zu der als Saugpumpe ausgebildeten Dosierpumpe (nicht dargestellt). Mit dem optischen Sensor 51 wird die Lichtdurchlässigkeit (Trübheit) des aus den Reaktionskammern 3 zwischen jedem einzelnen Teilarbeitsschritt abgezogenen Zwischenprodukt bzw. Endprodukt detektiert.

15

Durch das Anordnen des optischen Sensors 51 nahe am Wahlslder 9 wird ein schnelles Ansprechverhalten der Lichtintensitätsmessung erzielt, da die in den Reaktionsgefäßen erzeugten Zwischen- und Endprodukte nur über eine kurze Strecke befördert werden müssen, bis sie vom Sensor 51 detektiert werden können. Darüber hinaus wird bei dieser Anordnung des Sensors 51 Streulicht sicher vom Detektionsbereich abgeschirmt.

20

Bei einer korrekt ablaufenden Oligonukleotidsynthese trüben sich die Zwischenprodukte durch eine Erhöhung des DMT-Anteils (DMT = Dimethyl) allmählich mit jedem Reaktionsschritt ein. Bei bekannten Oligonukleotidsynthesevorrichtungen wird die bei jedem Teilschritt erhaltene Lichtintensität als Zahlenwert ausgegeben. Hierdurch wird bei mehreren Reaktionskammern eine entsprechende Anzahl von Zahlenkolonnen erzeugt, weshalb sich bereits nach einigen Teilarbeitsschritten eine unübersichtliche Anzahl von Zahlenwerten ergibt.

30

Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird diese große Anzahl von Zahlenwerten vermieden, indem für jede Reaktionskammer lediglich ein für die Qualität der ablaufenden Oligonukleotidsynthese signifikanter Wert dargestellt wird.

35

Dieser für die Qualität der ablaufenden Oligonukleotidsynthese signifikante Wert ist z.B. der Korrelationskoeffizient R der detektierten Lichtintensitäten.

Der Korrelationskoeffizient R wird gemäß folgender Formel berechnet:

$$R = \frac{m\sigma_i}{\sigma_s},$$

- 5 wobei s die bei einer Messung detektierte Lichtintensität ist und die einzelnen Messungen mit dem Zähler i gezählt werden, und σ_s die Standardabweichung der Meßwerte s, σ_i die Standardabweichung des Zählers i und m die Steigung der Regressionsgeraden in einem Koordinatensystem ist, bei dem die Lichtintensität auf der Ordinate und der Zähler auf der Abszisse aufgetragen ist.
- 10 Die Standardabweichung σ_s , die Standardabweichung σ_i und die Steigung m werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$\sigma_s = \sqrt{\frac{\sum_N s^2 - \frac{\left(\sum_N s\right)^2}{N}}{N-1}}$$

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{\sum_N i^2 - \frac{\left(\sum_N i\right)^2}{N}}{N-1}}$$

15

$$m = \frac{\sum_N si - \frac{\sum_N s \sum_N i}{N}}{\sum_N i^2 - \frac{\left(\sum_N i\right)^2}{N}}$$

wobei N die Gesamtzahl der Meßwerte ist.

In dem oben beschriebenen Koordinatensystem liegen bei einem korrekten Verlauf der Oligonukleotidsynthese die Lichtintensitätswerte durch die allmähliche Eintrübung etwa auf einer leicht abfallenden Geraden. Lediglich bei einem Fehler bei der Oligonukleotidsynthese ergeben sich Lichtintensitätswerte, die von der Geraden deutlich abweichen. Der Korrelationskoeffizient R gibt an, wie exakt die einzelnen Meßwerte auf der Geraden liegen, wobei der Korrelationskoeffizient R Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen kann. Ist der Korrelationskoeffizient gleich 0 , so kann keine Gerade durch die Meßwerte gelegt werden, wohingegen bei Werten von -1 oder $+1$ des Korrelationskoeffizienten R die Meßwerte auf exakt einer Geraden liegen. In den einzelnen Anzeigefeldern werden deshalb die Absolutwerte $|R|$ der jeweils einer Reaktionskammer 3 zugeordneten Korrelationskoeffizienten R dargestellt, so daß ein Bediener bei einer deutlichen Abweichung von 1 sofort erkennt, daß die Synthese in der jeweiligen Reaktionskammer nicht korrekt abläuft, ohne daß er hierzu eine Zahlenkolonne oder eine große Menge an Meßwerten überwachen muß.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die jeweils letzten Meßwerte stärker gewichtet als die übrigen Meßwerte. Beispielsweise wird bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten R das Zahlenpaar (Meßwert s_i , Zähler i) so stark gewichtet wie alle anderen Meßwerte zusammen, d.h., daß das Zahlenpaar des letzten Meßwertes s_i genauso oft in die Berechnung eingeht, wie andere Meßwerte vorhanden sind, nämlich $i-1$ mal. Wenn der nächste Meßwert s_{i+1} erhalten wird, wird die erhöhte Wichtung des Meßwertes s_i aufgehoben und der neue Meßwert s_{i+1} wird i mal gewichtet.

Durch diese höhere Wichtung des jeweils letzten Meßwertes spricht der derart modifizierte Korrelationskoeffizient schneller auf eine Abweichung von der Geraden an. Dies erlaubt dem Bediener eine schnelle Erfassung und Reaktion bei Fehlern.

Bei einer bevorzugten Anordnung sind mehrere erfindungsgemäße Vorrichtungen, z.B. 3 bis 20, und vorzugsweise 6 oder 12 zu einer Einheit zusammengefaßt und mit einer gemeinsamen Versorgung für Reagenzien, Gas und elektrische Energie versehen. Die die Reagenzien beinhaltenden Vorratsgefäße weisen jeweils einen Füllstandsmesser auf, so daß deren Füllungsgrad automatisch von einer Füllstandsüberwachungseinrichtung überwacht werden kann. Bei einem geringen Füllungsgrad wird von der Füllstandsüberwachungseinrichtung dem Bediener ein Signal gegeben, daß die entsprechende Reagenz nachgefüllt bzw. das entsprechende Vor-

ratsgefäß ausgetauscht werden muß. Diese Füllstandsüberwachungseinrichtung erlaubt einen teilautomatischen und kontinuierlichen Betrieb dieser aus mehreren Synthesevorrichtungen bestehenden Einheit.

- 5 Bei dieser Anordnung werden die Reagenzien mit einem Schutzgas in den Vorratsgefäßen unter Druck gesetzt. Dieses Schutzgas besitzt zwei Funktionen. Es soll einen Kontakt der Reagenzien mit Feuchtigkeit enthaltender Luft verhindern, denn durch den Kontakt mit feuchter Luft könnten unerwünschte Reaktionen eintreten und die Reagenzien in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Zudem wird durch das
- 10 Schutzgas ein Druck ausgeübt, der die Förderung der Reagenzien zu den Reaktionskammern 3 unterstützt. Hierdurch kann beim Absaugen der Reagenzien aus den Reaktionskammern 3 die Saugpumpe mit einem geringeren Unterdruck arbeiten, wodurch die auch Reagenzien mit niedrigem Dampfdruck verwendet werden können.
- 15 Vorzugsweise werden an allen Mündungen der Öffnungen und Bohrungen der Slider, durch welche Chemikalien gefördert werden, ringförmige Dichteinsätze eingesetzt. Diese Dichteinsätze sind aus einem verschleißfestem Kunststoff, wie z.B. Teflon, ausgebildet.
- 20 Es ist auch möglich, die Slider aus Kunststoff auszubilden. Geeignete Kunststoffe sind Teflon, Peek und Pom.

- Die Erfindung ist oben anhand von Ausführungsbeispielen mit drei Slidern beschrieben. Es sind entsprechende Vorrichtung mit vier oder noch mehr Slider bekannt. Die
- 25 Erfindung kann auch bei diesen Vorrichtungen angewandt werden. Ein Slider im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist jede gleitende Platte, Scheibe oder ein jeder gleitender Stab, wobei die Slider nach der Erfindung als um eine Drehachse drehbare Scheiben ausgebildet sind.

5

Ansprüche

- 10 1. Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, mit
- einem Reaktionsslider (2), in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern (3) dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
 - einem Wahlslder (9), der an einer Seite des Reaktionssliders (2), an der die Reaktionskammern (3) münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung
 - 15 (15) aufweist, wobei der Wahlslder (9) bezüglich des Reaktionssliders (2) verlagerbar ist,
 - einem Chemikalien-Slider (17), der an der dem Wahlslder (9) gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders (2) angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslder weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders (17) Zuführ-Öffnungen (18) zum Zuführen
 - 20 von Chemikalien münden,
- und die Reaktionskammern (3) des Reaktionssliders (2) und die Zuführ-Öffnungen (18) des Chemikalien-Sliders (17) entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslder (2) und der Wahlslder (9) durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse (16), die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind,
- 25 daß eine der Zuführ-Öffnungen (18), eine der Reaktionskammern (3) und die Steueröffnung (15) in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer (3) mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und
- eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider (2, 9, 17) mit einer Kraft vorgesehen
- 30 ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse (16) angreift.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
- dadurch gekennzeichnet,**
- 35 daß der Reaktionsslder (2) und der Wahlslder (9) plattenförmig, insbesondere in Form einer Ringscheibe, ausgebildet sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Wahlslder (9) und der Reaktionsslder (2) voneinander unabhängig antreib-
5 bar sind.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider (2, 9, 17) elektrisch ansteuerbar
10 ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider ein kombinierter Feder-
15 /Magnetmechanismus ist, der mit einem Druckkolben (40) gegen eine Druckplatte
(37) drückt, wobei zwischen der Druckplatte (37) und einem feststehenden Antriebs-
gehäuse (23) die Slider (2, 9, 17) angeordnet sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5,
20 **dadurch gekennzeichnet,**
daß am Druckkolben (40) eine Zugstange (39) angreift, die sich durch mittige Öffnun-
gen in den Slidern (2, 9, 17) erstreckt, so daß eine von der Einrichtung zum Beauf-
schlagen der Slider auf die Zugstange (39) ausgeübte Zugkraft in eine auf die Druck-
platte (37) wirkende Druckkraft umgesetzt wird.
25
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
gekennzeichnet durch,
eine Antriebseinheit (22) mit einem zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse
(23) und zwei konzentrisch und ineinander angeordnete Hohlwellen (24, 25), auf wel-
30 che drehfest der Reaktionsslder (2) bzw. der Wahlslder (9) aufgesetzt werden kön-
nen.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
35 daß sich durch die Hohlwellen (24, 25) die Zugstange (39) erstreckt und an dem vom
Druckkolben (40) entfernten Ende mit einem Kipphebel (42) gelenkig verbunden ist,

der an seinem anderen Ende gelenkig mit der Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider (2, 9, 17) verbunden ist.

9. Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 8, mit

- einem Reaktionsslider (2), in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern (3) dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,

- einem Wahlslider (9), der an einer Seite des Reaktionssliders (2), an der die Reaktionskammern (3) münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung

(15) aufweist, wobei der Wahlslider (9) bezüglich des Reaktionssliders (2) verlagerbar ist,

- einem Chemikalien-Slider (17), der an der dem Wahlslider (9) gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders (2) angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders (17) Zuführ-Öffnungen (18) zum Zuführen

von Chemikalien münden

und die Reaktionskammern (3) des Reaktionssliders (2) und die Zuführ-Öffnungen (18) des Chemikalien-Sliders (17) entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider (2) und der Wahlslider (9) durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse (16), die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind,

daß eine der Zuführ-Öffnungen (18), eine der Reaktionskammern (3) und die Steueröffnung (15) in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer (3) mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und

zumindest eine der Zuführ-Öffnungen (18) mit einer Chemikalien-Zuführleitung (19) in Verbindung steht, die mit einer Ventilanordnung (54) verbunden ist, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien der Zuführ-Öffnung (18) zuführbar sind.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet,

daß die Ventilanordnungen (54) zumindest zwei Ventile (55) aufweisen, die jeweils die Zuführung einer Reagenz steuern.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet,

daß die Ventilanordnung (54) ein Mehrwegeventil (56) aufweist, das zwischen der Zuführ-Öffnung (18) abwechselnd und zumindest zwei Zweigleitungen (57, 58) derart

geschaltet ist, daß die Zuführ-Öffnung (18) mit einer der beiden Zweigleitungen (57, 58) in kommunizierende Verbindung gebracht werden kann.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11,

5 **dadurch gekennzeichnet,**

daß das Mehrwegeventil (56) unmittelbar am Chemikalien-Slider (17) angeordnet ist.

13. Vorrichtung zur Durchführung einer Oligonukleotidsynthese, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 12,

10 mit mehreren Reaktionskammern (3), in welche Reagenzien dosiert zugeführt werden können,

dadurch gekennzeichnet,

daß eine Anzeigeeinrichtung mit jeweils einem Anzeigefeld für jede Reaktionskammer (3) vorgesehen ist, wobei auf den einzelnen Anzeigefeldern jeweils ein für die

15 Qualität der in der jeweiligen Reaktionskammer (3) ablaufenden Reaktion signifikanter Wert angezeigt wird.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13,

dadurch gekennzeichnet,

20 daß ein optischer Sensor (51) zum Detektieren der Lichtdurchlässigkeit der in den Reaktionskammern erzeugten Zwischen- und Endprodukte vorgesehen ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14,

dadurch gekennzeichnet,

25 daß der optische Sensor (51) unmittelbar angrenzend am Wahlslder (9) angeordnet ist.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 15,

dadurch gekennzeichnet,

30 daß der für die Reaktionen signifikante Wert der Korrelationskoeffizient (R) von Meßwerten einer Lichtdurchlässigkeitsmessung an den Zwischen- und Endprodukten ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet,

35 daß der für die Reaktionen signifikante Wert der Absolutwert des Korrelationskoeffizi-

enten (R) von Meßwerten der Lichtdurchlässigkeitsmessung an den Zwischen- und Endprodukten ist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 16 oder 17,
5 **dadurch gekennzeichnet,**
daß der jeweils letzte Meßwert bei der Berechnung des Korrelationswertes stärker als die übrigen Meßwerte gewichtet wird.
19. Verfahren zum Ansteuern einer Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 18,
10 **dadurch gekennzeichnet,**
daß die Slider in einer bestimmten Stellung aneinander mit einer bestimmten Kraft gedrückt werden, und
die Druckkraft beim Verlagern der Slider vermindert bzw. vollständig aufgehoben wird.
- 15 20. Anordnung mit mehreren nach einem der Ansprüche 1 bis 19 ausgebildeten Vorrichtungen,
dadurch gekennzeichnet,
daß eine gemeinsame Versorgungseinheit für Reagenzien mit mehreren Vorratsgefäßen vorgesehen ist, wobei die Vorratsgefäße mit einem Füllstandsmesser versehen
20 sind, und eine Füllstandsüberwachungseinrichtung den Füllungsgrad der einzelnen Vorratsgefäße automatisch überwacht.
21. Anordnung nach Anspruch 20,
25 **dadurch gekennzeichnet,**
daß die gemeinsame Versorgungseinheit auch zur Versorgung von Gas und elektrischer Energie ausgebildet ist.

1/4

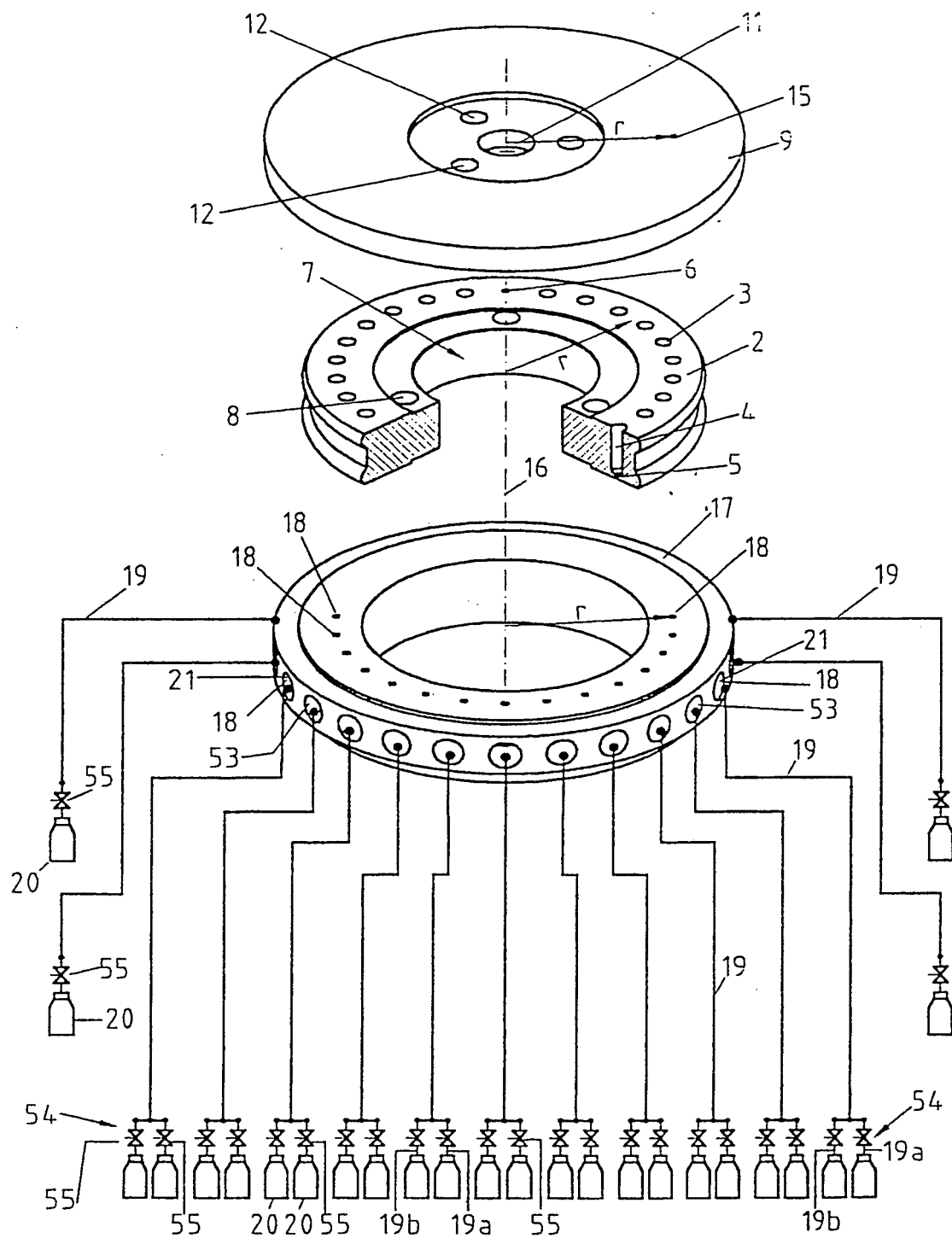


Fig.1

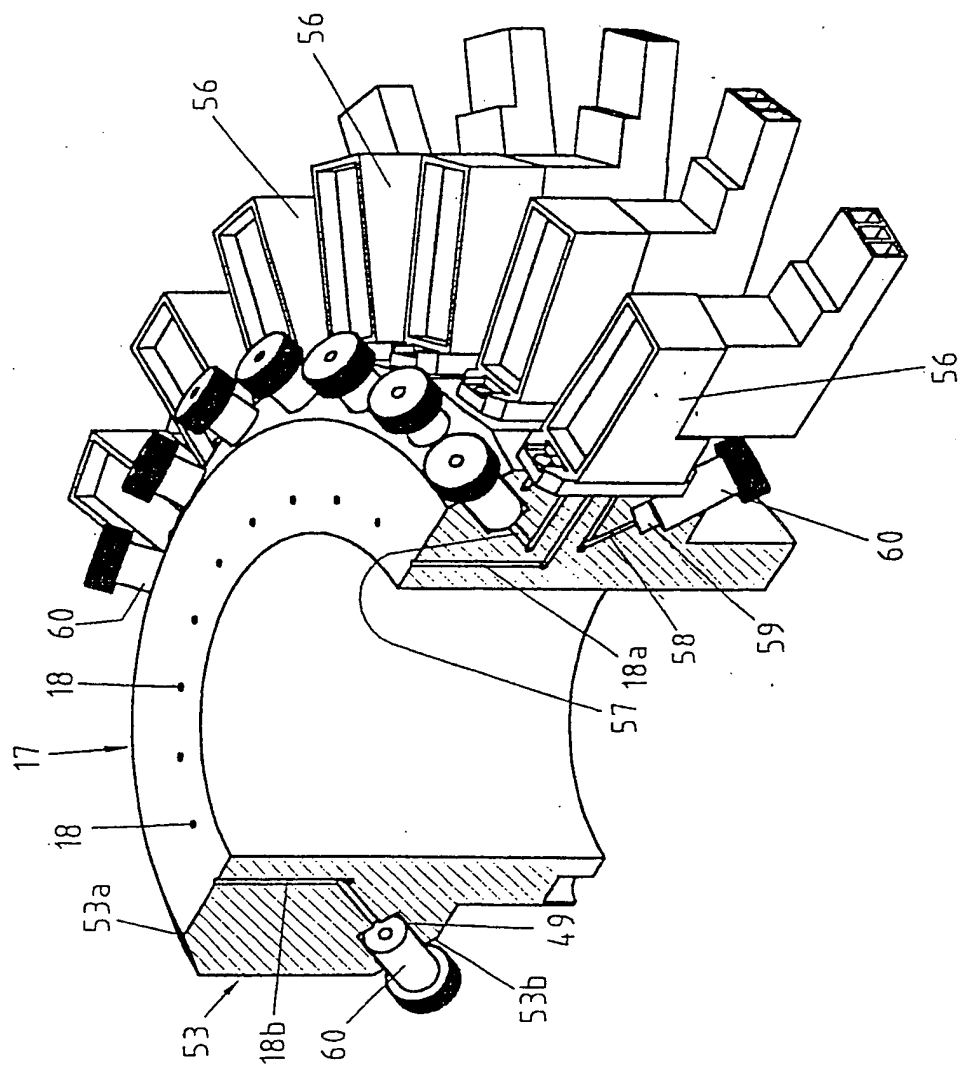


Fig. 2

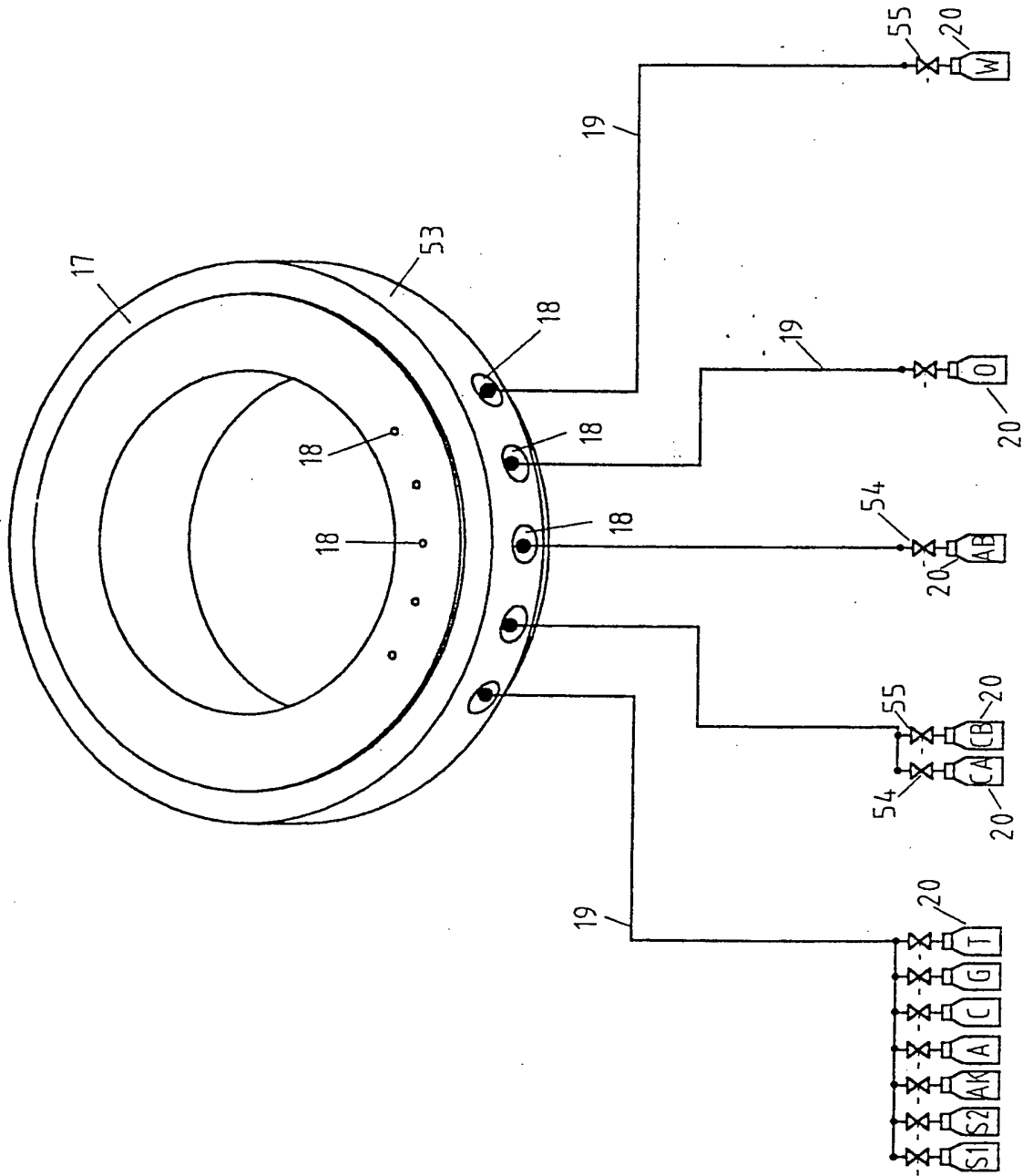


Fig.3

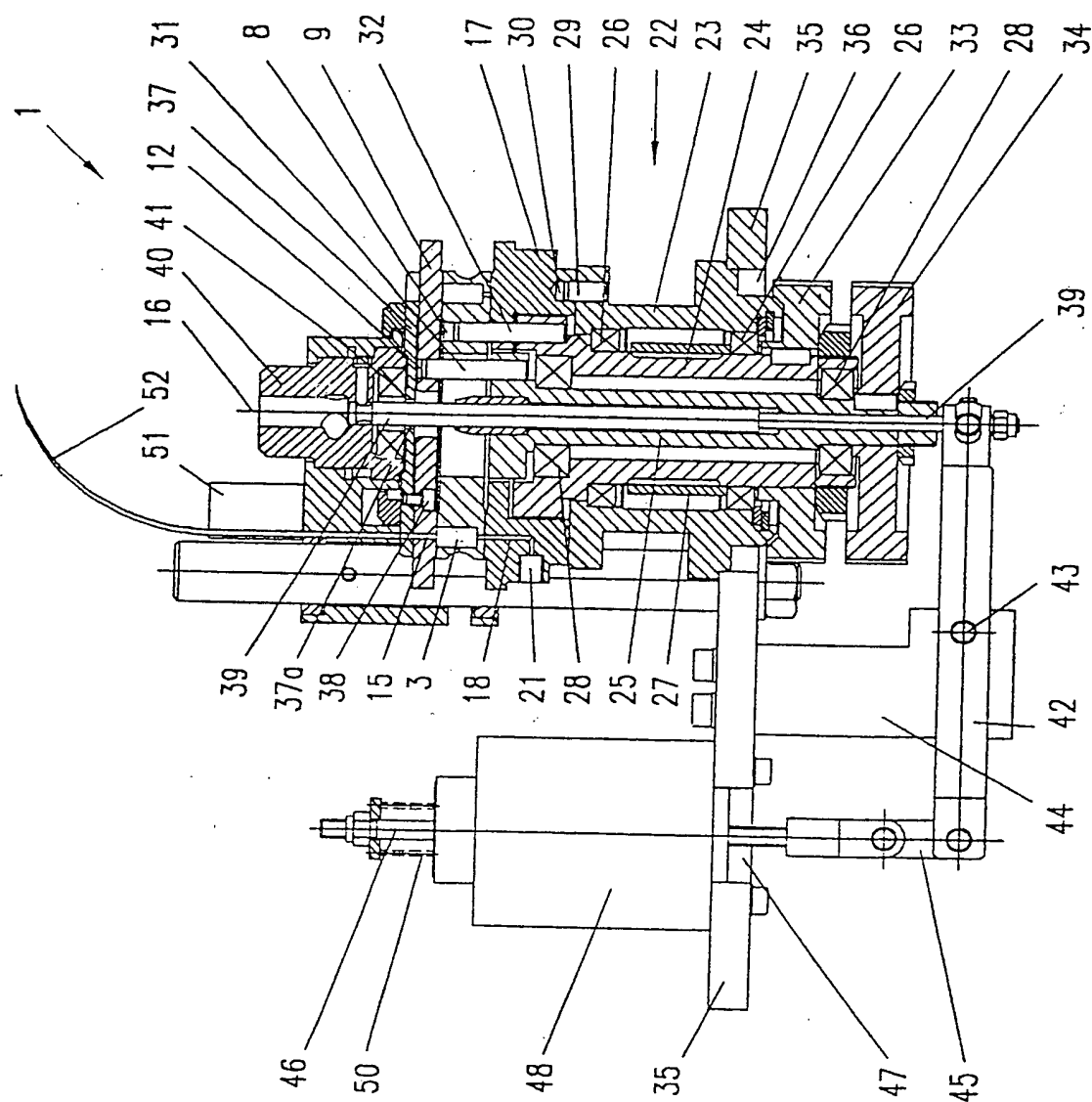


Fig. 4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP99/10022

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 04 September 2000 (04.09.00)	Applicant's or agent's file reference WO-2135
International application No. PCT/EP99/10022	Priority date (day/month/year) 30 December 1998 (30.12.98)
International filing date (day/month/year) 16 December 1999 (16.12.99)	
Applicant HEIMBERG, Wolfgang et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
05 July 2000 (05.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Frédéric Rotsaert
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/331 (July 1992)

EP9910022

Translation
09/869230

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WO-2135	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/10022	International filing date (day/month/year) 16 December 1999 (16.12.99)	Priority date (day/month/year) 30 December 1998 (30.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01J 19/00		
Applicant MWG - BIOTECH AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 6 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 July 2000 (05.07.00)	Date of completion of this report 22 February 2001 (22.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP99/10022

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 6-20, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 1-5,5a, filed with the letter of 12 January 2001 (12.01.2001),
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-20, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1-4, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10022

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 12-17

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 12-17

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10022

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10022

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO-A-99/65602	23 December 1999 (23.12.1999)	15 June 1999 (15.06.1999)	16 June 1998 (16.06.1998)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10022

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III

The originally filed Claims 13-18 and 19-21
(insofar as they refer back to Claims 13-18) have
not been searched owing to a lack of unity of
invention. The new Claims 12-20 correspond to the
original Claims 13-21.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/10022

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV

1). Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-98/57181

D2: EP-A-164 206

D3: EP-A-181 491

D4: JP-A-62 298 599 & Patent Abstracts of Japan.

2). The different inventions or groups of inventions are:

i) Claims 1-11 and 18-20 (insofar as they refer back to Claims 1-11)

ii) Claims 12-17 and 18-20 (insofar as they refer back to Claims 12-17).

These two inventions or groups of inventions are not so linked as to realise a single general inventive concept (PCT Rule 13.1) for the following reasons:

The general concept linking the independent Claims (1 and 8) and 12 is:

A device for carrying out chemical reactions which comprises several reaction chambers into which reagents can be fed in a metered manner.

However, this concept is known from D1, D2, D3 and D4; see D1: Claim 1; Figure 4 and D2: Claim 1; Figures 1 and 6 and D3: Claim 1; Figure 1 and D4: abstract.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10022

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11, 18-20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11, 18-20	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11, 18-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1). The device as per Claim 1 of the application differs from that of D1 in that the device for acting on the slider engages a tension rod which extends through central openings in the slider - see D1: Fig. 3A, 4; page 9, line 22 - page 12, line 3.

The device as per Claim 1 of the application differs from that of D2, D3 or D4 in that the reaction slider comprises a large number of through-holes which serve as reaction chambers; see D2: Figures 1-6; page 4, line 2 to page 7, line 37 and D3: Figure 1; page 2, line 30 to page 5, line 2 and D4: figure; abstract. In D2, D3 and D4, the reaction slider has only one reaction chamber.

The subject matter of Claim 8 differs from the known device (D1, D2, D3 or D4) in that at least two different chemicals can be fed to one of the feed openings.

The subject matter of the current Claims 1 and 8 is therefore novel.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/10022

Consequently, Claims 1-11 and 18-20 (insofar as they refer back to Claims 1-11) meet the requirements of PCT Article 33(2) (novelty).

- 2). The device as per Claims 1 and 8 permits a simpler control of the flow of chemicals; see the explanation in the letter of 12.01.2001.

Consequently, Claims 1-11 and 18-20 (insofar as they refer back to Claims 1-11) meet the requirements of PCT Article 33(3) (inventive step).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 1). Claims 1 and 8 have been drafted as separate independent claims; however, they appear to relate to the same subject matter and differ from each other only by divergent definitions of the subject matter for which protection is sought or only by the terminology used for the features of this subject matter. Consequently, the claims are not concise. Furthermore, the claims as a whole lack clarity since owing to the large number of independent claims it is difficult, if not impossible, to establish the subject matter of which protection is sought, and thus a third party cannot ascertain the scope of protection without unreasonable effort.

For the aforementioned reason, Claims 1 and 8 do not meet the requirements of PCT Article 6.

It would appear appropriate, in order to redress this objection, for an amended set of claims to be filed in which the subject matter is defined using a single independent claim of each category and in which it would still be possible to add dependent claims which cover optional features (PCT Rule 6.4).

- 8). The expression used in Claim 8 "in particular according to one of Claims 1 to 7" is vague and unclear (no restriction of the subject matter of the claim and therefore superfluous) and leaves the reader in doubt with respect to the meaning of the relevant technical feature. Consequently, the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/10022

VIII. Certain observations on the international application

definition of the subject matter of those claims is
not clear (PCT Article 6).

Express Mail Label No.
EL653252696US

GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

EINGEGANGEN
RECEIVED

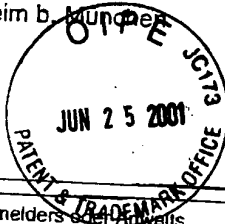
23. Feb. 2001

PCT

*International
Pre-examination
Report with
Annexes*

An:

Ganahl, Bernhard.
REINHARDT SÖLLNER & GANAHL
Hausen 5b
D-85551 Kirchheim b. München
ALLEMAGNE



Patentamt über die Übersendung
Reinhardt Söllner & Ganahl
INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

22.02.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
WO-2135

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP99/10022

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
16/12/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
30/12/1998

Anmelder

MWG - BIOTECH AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung
beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Michaleczek, N

Tel. +49 89 2399-7254



VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT


(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WO-2135	WEITERES VORGEHEN <small>siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)</small>	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01J19/00		
Anmelder MWG - BIOTECH AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523655 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Van Iddekinge, R Tel. Nr. +49 89 2399 8346



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

6-20 ursprüngliche Fassung

1-5,5a eingegangen am 12/01/2001 mit Schreiben vom 12/01/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-20 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1-4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP99/10022**

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 12-17.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 12-17 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-11, 18-20
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-11, 18-20
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-11, 18-20
	Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt****VI. Bestimmte angeführte Unterlagen****1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)**

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)**siehe Beiblatt****VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

Zu Punkt III**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

- 1). Die ursprünglichen eingereichten Ansprüche 13-18 und 19-21 (soweit sich auf 13-18 beziehend) sind wegen mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung nicht recherchiert worden. Die neuen Ansprüche 12-20 entsprechen die ursprünglichen Ansprüche 13-21.

Zu Punkt IV**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

- 2). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1=WO-A-98 57181
D2=EP-A-164206
D3=EP-A-181491
D4=JP-A-62 298599 & Patent Abstract of Japan
- 3). Die verschiedenen Erfindungen/Gruppen von Erfindungen sind:
i)- Ansprüche 1-11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend):
ii)- Ansprüche 12-17 und 18-20 (soweit sich auf 12-17 beziehend)

Aus den folgenden Gründen hängen diese beiden Erfindungen/Gruppen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Die die unabhängigen Ansprüche (1 und 8) und 12 miteinander verbindende allgemeine Idee ist:

Eine Vorrichtung zum Durchführung von chemischen Reaktionen mit mehrere Reaktionskammern in welche Reagenzien dosiert zugeführt werden können.

Diese Idee ist aber bekannt aus D1, D2, D3 und D4, siehe D1: Anspruch 1; Figur 4 und D2: Anspruch 1; Figur 1, 6 und D3: Anspruch 1; Figur 1 und D4: Zusammenfassung.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 4). Die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung unterscheidet sich von der aus D1 dadurch, daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mittels einer sich durch mittige Öffnungen der Slider erstreckende Zugstange an den Slidern an, siehe D1: Figur 3A, 4; Seite 9, Zeile 22- Seite 12, Zeile 3

Die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung unterscheidet sich von der aus D2, D3 oder D4 dadurch, daß der Reaktionsslider eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen hat, siehe D2: Figur 1-6; Seite 4, Zeile 2- Seite 7, Zeile 37 und D3: Figur 1; Seite 2, Zeile 30- Seite 5, Zeile 2 und D4: Figur; Zusammenfassung. In D2, D3 und D4 hat der Reaktionsslider nur eine Reaktionskammer.

Der Gegenstand des Anspruchs 8 unterscheidet sich von der bekannten Vorrichtung (D1, D2, D3 oder D4) dadurch, daß mindestens zwei unterschiedliche Chemikalien eine der Zuführ-Öffnungen zuführbar sind.

Der Gegenstand der geltenden Ansprüche 1 und 8 ist somit neu.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 - 11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend) die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT (Neuheit).

- 5). Die Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 und 8 erlaubt eine einfachere Steuerung des Chemikalienflusses, siehe die Erklärung im Schreiben vom 12.01.2001.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 - 11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend) die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT (erfinderische Tätigkeit).

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

6). Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO-A-99/65602	23.12.1999	15.6.1999	16.6.1998

Zu Punkt VIII
Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- 7). Die Ansprüche 1 und 8 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur ..durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begehrt wird ..bzw.. nur durch die für die Merkmale dieses Gegenstandes verwendete Terminologie. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig, wenn nicht unmöglich ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln, und damit Dritten die Feststellung des Schutzzumfangs in unzumutbarer Weise erschwert wird.

Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1 und 8 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

Um diesen Einwand auszuräumen, scheint es zweckmäßig, einen geänderten Satz Ansprüche einzureichen, in dem der Gegenstand mit einem einzigen unabhängigen Anspruch jeder Kategorie definiert wird, wobei noch abhängige Ansprüche hinzukommen können, die die fakultativen Merkmale abdecken (Regel 6.4 PCT).

- 8). Der in dem Anspruch 8 benutzte Ausdruck "insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 7" ist vage und unklar (keine Einschränkung des Gegenstands des Anspruchs und deshalb überflüssig) und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

WO-2135/MWG-10 WO
MWG-BIOTECH AG

5

**Vorrichtung zur Durchführung
von chemischen Reaktionen**

10

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Synthesen, vorzugsweise zum Synthetisieren von Oligonukleotiden.

15

Derartige Vorrichtungen sind bspw. aus der EP 0 164 206 B1 und der EP 0 181 491 B1 bekannt. Diese Vorrichtungen weisen jeweils mehrere stapelförmig übereinander angeordnete Reaktionsscheiben auf, in welchen jeweils drei oder vier als Kanäle dienende, durchgehende dünne Bohrungen und eine als Reaktionsgefäß dienende Bohrung mit zumindest bereichsweise größerem Querschnitt angeordnet sind. Die Reaktionsscheiben weisen eine mittige Bohrung auf, durch die sich ein als Verbindungselement dienender Bolzen erstreckt. An den Enden ist der Bolzen jeweils mit einem Gewinde versehen, auf welche je eine Mutter geschraubt ist, um die Reaktionsscheiben mit beträchtlicher Kraft zusammenzuhalten.

20

25

Die Reaktionsscheiben können um den Bolzen gedreht werden, wobei hierzu die Schraubverbindung zu lösen ist. Durch das Drehen der Reaktionsscheiben um den Bolzen werden die Kanäle in eine fluchtende Anordnung zu einer der Reaktionskammern gebracht, um eine bestimmte Reagenz dem Reaktionsgefäß zuzuführen.

30

Aus der JP 62 298599 A geht eine Vorrichtung hervor, die ähnlich zu der Vorrichtungen gemäß der EP 0 164 206 B1 ausgebildet ist, wobei in jeder Scheibe lediglich ein einziges Reaktionsgefäß vorgesehen ist.

35

Diese Vorrichtungen haben sich in der Praxis nicht bewährt, da die Anzahl der gleichzeitig ausführbaren Reaktionen begrenzt und bei jeder Änderung der einer bestimmten Reaktionskammer zuzuführenden Kombinationen von Reagenzien muß die

WO-2135/MWG-10 WO

2

Schraubverbindung gelöst werden und die Reaktionsscheiben müssen von Hand neu angeordnet werden.

5 In der DE 38 13 671 A1 ist eine Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionsfolgen beschrieben, die einen Stapel übereinander angeordneter und wahlweise gegeneinander schrittweise verschiebbarer Reaktionsplatten aufweist, die mit im Schrittabstand angeordneten Durchgängen versehen sind, von denen jeweils einer als Reaktionskammer ausgebildet ist. Eine Plattenverstelleinrichtung dient der wahlweisen Verschiebung der jeweiligen Platte relativ zum übrigen Plattenstapel. Es ist
10 ein Hebelmechanismus vorgesehen, um die Platten nach einer Verschiebung zu betriebschlagen, damit eine einwandfreie Dichtung der in den Platten ausgebildeten Kanäle sichergestellt ist.

15 Aus der EP 629 144 B1 geht eine Vorrichtung zur Durchführung zeitgleich oder sequentiell ablaufender chemischer Reaktionen hervor, bei der in einer Vielzahl von Reaktionskammern gleichzeitig chemische Reaktionen ablaufen können, wie z.B. die Synthese von Oligonukleotiden. Hierzu werden anstelle von Scheiben Stäbe vorgesehen, die übereinanderliegend angeordnet und gegenseitig automatisch verschiebbar sind. In einem einzigen der Stäbe sind eine Vielzahl Reaktionskammern ausgebildet. Unter- und oberhalb der die Reaktionskammern aufweisenden Stäbe ist jeweils
20 ein Stab mit einer einzigen Durchgangsbohrung vorgesehen, mit welchen jeweils eine bestimmte Reaktionskammer auf einer Seite mit einem ein Reagenz enthaltenden Gefäß und auf der anderen Seite mit einer Saugpumpe zum Ansaugen der Reagenz in die Reaktionskammer verbunden werden kann. Hierdurch ist es möglich, aus einer
25 großen Anzahl von Reagenzien ein bestimmtes auszuwählen und in die Reaktionskammer zu saugen. Es ist insbesondere möglich, eine Vielzahl solcher Saugvorgänge mit kurzen zeitlichen Abständen auszuführen, wobei jeweils eine andere Reagenz und eine andere Reaktionskammer ausgewählt werden können. Hierdurch können in schneller Abfolge beliebige Kombinationen von Reagenzien in den Reaktionskammern kombiniert und zur chemischen Reaktion gebracht werden.
30

Ein weiterer Vorteil dieser bekannten Vorrichtung liegt darin, daß die zur Chemikaliensteuerung notwendigen Totvolumen und die Reaktionskammern klein gehalten werden können, so daß der Verbrauch an Reagenzien, die insbesondere bei der Oligonukleotid-Synthese sehr teuer sind, gering ist. Bei weiteren bekannten Vorrichtungen
35 (z.B. DE 35 25 678 A1) werden Ventile zur Steuerung des Chemikalienflusses

WO-2135/MWG-10 WO

3

verwendet, die große Totvolumen besitzen, wodurch die Chemikalienausbeute gering ist.

5 Bei der aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Vorrichtung werden die Stäbe mit einem hohen Druck aneinandergespreßt, damit sie im Bereich ihrer Kontaktflächen dicht sind und keine Reagenzien zwischen die Stäbe kriechen. Der hohe Druck verursacht beim gegenseitigen Verschieben der Stäbe jedoch einen erheblichen Verschleiß. Es ist zudem schwierig, derart langgestreckte Stäbe mit der notwendigen Präzision und Festigkeit herzustellen. Beim Härten solcher Stäbe besteht immer die Gefahr, daß sie 10 sich verziehen. Die maximale Anzahl der Reaktionskammern ist durch die maximale, mit technisch und wirtschaftlich vertretbarem Aufwand, herstellbare Länge der Stäbe begrenzt.

15 Die WO 98/57181 beschreibt eine Vorrichtung mit mehreren in einem Karussell angeordneten Reaktionsgefäßen. Das Karussell wird mittels eines Schrittmotors über einen Riemen angetrieben, so dass es um eine mittige, vertikale Achse gedreht werden kann. Die einzelnen Reaktionsgefäße sind konzentrisch zu dieser Achse angeordnet. An der Oberseite des Karussells befindet sich eine Injektionsplatte und an der Unterseite eine Evakuierungsplatte. Diese beiden Platten sind ortsfest und mit 20 Durchgängen derart versehen, dass eine Flüssigkeit von der Injektionsplatte durch ein Reaktionsgefäß und durch eine Öffnung in der Evakuierungsplatte befördert werden kann. Es ist ein Klemmmechanismus derart vorgesehen, dass die Stellung der Platten in geeigneter Weise gesteuert werden kann.

25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen der eingangs genannten Art derart weiterzubilden, so daß sie trotz einer einfachen und kompakten Ausbildung mit einer großen Anzahl von Reaktionskammern einen hohen Durchsatz gewährleistet.

30 Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

35 Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, umfaßt

- einen Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
 - einen Wahlslder, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslder bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
 - einen Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslder gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslder weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslder und der Wahlslder durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer Kraft vorgesehen ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse angreift.
- 20 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern am Reaktionsslder erlaubt eine sehr kompakte Ausbildung des Reaktionssliders mit einer Vielzahl von Reaktionskammern.
- 25 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erzeugt in Kombination mit der zentral angreifenden Beaufschlagungseinrichtung zum Zusammendrücken der Slider eine um die Drehachse symmetrische Druckverteilung, so daß selbst bei einer Vielzahl von Reaktionskammern der Druck gleichmäßig auf die Bereiche der einzelnen Reaktionskammern verteilt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß trotz einer Vielzahl von Reaktionskammern diese sicher abgedichtet werden. Mit der Erfindung können
- 30 viele Reaktionskammern vorgesehen werden, wodurch ein hoher Durchsatz erzielt wird, und gleichzeitig kann die Abdichtung der vielen Reaktionskammern sichergestellt werden.
- 35 Mit dieser Beaufschlagungseinrichtung können die Slider in einer bestimmten Stellung mit einer vorbestimmten Kraft von z.B. 100 N aneinander gepreßt werden, wobei die Kraft zum Drehen der Slider vermindert oder gelöst wird, so daß der Verschleiß

WO-2135/MWG-10 WO

5

gering gehalten wird und über einen langen Zeitraum die Dichtheit an den Kontaktflächen der Slider gewährleistet ist.

5 Durch die kreisförmige Anordnung der Reaktionsslider können die Slider plattenförmig und insbesondere in der Form einer Ringscheibe gefertigt werden, wodurch der Fertigungsaufwand im Vergleich zu den aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Stäben erheblich vermindert wird. Dies beruht unter anderem darauf, daß Platten wesentlich einfacher mit planen Flächen als Stäbe ausgebildet werden können, welche sich zudem beim Härten oftmals verziehen. Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erlaubt somit ein einfacheres Herstellen planer und damit flüssigkeitsdichter Kontaktflächen.

15 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist eine Antriebseinheit mit einem zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse und zwei konzentrisch und ineinander angeordneten Hohlwellen vorgesehen, auf welche drehfest der Reaktionsslider bzw. der Wahlslder aufgesetzt werden können. Diese von den Slidern getrennte Ausbildung der Antriebseinheit erlaubt ein einfaches und schnelles Austauschen der Slider, die vorzugsweise mittels einer Steckverbindung drehfest mit der Antriebseinheit verbunden werden können. Hierdurch ist es möglich, z.B. die Anzahl der Reaktionskammern durch Austauschen des Reaktionssliders zu verändern und auf die jeweiligen Anforderungen anzupassen.

25 Nach der Lösung gemäß Anspruch 8 wird eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen vorgesehen, mit

- einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
- einem Wahlslder, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslder bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
- 30 - einem Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslder gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslder weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden

35 und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslder durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den

WO-2135/MWG-10 WO

5 a

Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und

5 einige der Zuführ-Öffnungen jeweils mit einer Chemikalien-Zuführleitung in Verbindung stehen, und die Chemikalien-Zuführleitungen jeweils mit einer Ventilanordnung verbunden sind, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien zuführbar sind.

- 10 Durch die erfindungsgemäße Ausgestaltung können über einige der Zuführ-Öffnungen die Reagenzien bereits vorgemischt zugeführt werden. Dies kann z.B. sehr vorteilhaft zum Zuführen von mit einem Aktivator vorgemischten Basenreagenzien verwendet werden. Hierdurch wird die Durchmischung der Basenreagenz mit dem Aktivator erheblich verbessert, wodurch innerhalb einer kürzeren Zeit ein besseres Reaktionsergebnis erhalten wird, als es im Stand der Technik bekannt war. Dies
- 15 führt

WO-2135/MWG-10 WO
MWG-BIOTECH AG

1

5

Apparatus for the conduct of chemical reactions

10 The invention relates to an apparatus for the conduct of chemical reactions. In particular the invention relates to an apparatus for the conduct of chemical syntheses, preferably for the synthesis of oligonucleotides.

15 Such apparatuses are known for example from EP 0 146 206 B1 and EP 0 181 491 B1. These apparatuses each have several reaction discs arranged above one another in stacks and in each of which are arranged three or four continuous thin bores serving as ducts and a bore with at least partially greater cross-section serving as reaction vessel. The reaction discs have a central bore through which passes a pin serving as connecting element. The ends of each pin are provided with a thread, on which is screwed a nut, to hold the reaction discs together with considerable force.

20

The reaction discs may be rotated around the pins, which involves loosening the screw connection. By rotating the reaction discs around the pins, the ducts are brought into alignment with one of the reaction chambers, in order to supply a specific reagent to the reaction vessel.

25

30 Such apparatuses have not proved successful in practice, since the number of reactions which may be carried out simultaneously is limited and, for each change in the combination of reagents to be supplied to a particular reaction chamber, the screw connection must be released and the reaction discs rearranged by hand.

Described in DE 38 13 671 A1 is an apparatus for the conduct of chemical reaction sequences which has a stack of reaction plates arranged on top of

one another and optionally movable relative to one another in steps, and with passages arranged at the step spacing, one of which in each case forms a reaction chamber. A plate adjustment

- 5 device provides for the optional shifting of a particular plate relative to the rest of the plate stack. A lever mechanism is provided to apply pressure to the plates after movement, so as to ensure a perfect seal of the passages formed in the plates.
- 10 Known from EP 629 144 B1 is an apparatus for the conduct of chemical reactions proceeding simultaneously or consecutively, in which chemical reactions may proceed simultaneously in a multiplicity of reaction chambers, as e.g. in the synthesis of oligonucleotides. Provided for this purpose instead of discs are rods, arranged on top of one another and automatically movable
- 15 relative to one another. A single rod contains a large number of reaction chambers. Below and above each of the rods with reaction chambers is a rod with a single through hole, by means of which in each case a particular reaction chamber may be connected on one side to a vessel containing a reagent, and on the other side to a suction pump to draw the reagent into the
- 20 reaction chamber. In particular it is possible to perform a large number of such suction processes at short intervals of time, with scope for selecting a different reagent and a
- different reaction chamber in each case. By this means any desired combinations of reagents may be combined in the reaction chambers and
- 25 brought to chemical reaction in rapid sequence.

A further advantage of this known apparatus is that both the dead volumes required for control of chemicals and also the reaction chambers can be kept small, thereby minimising consumption of reagents which - in particular for

30 oligonucleotide synthesis - are very expensive. In further known apparatuses (e.g. DE 35 25 678 A1) valves are used to control the flow of chemicals. Such valves have a large dead volume, resulting in a low chemical efficiency.

In the apparatus known from EP 0 629 144 B1, the rods are pressed together with high pressure, so that their contact faces fit tightly and no reagents creep between the rods. However, when the rods are pressed against one another, the high pressure results in considerable wear. It is so difficult to manufacture elongated rods of this kind with the necessary precision and strength. There is always the danger of such rods becoming distorted during hardening. The maximum number of reaction chambers is limited by the maximum length of the rods which can be made at a reasonable technical and economic cost.

10

The invention is based on the problem of developing an apparatus for the conduct of chemical reactions of the type described above so that, despite a simple and compact design, a high throughput is ensured by a large number of reaction chambers.

15

The problem is solved by an apparatus with the characteristics of claim 1 and by an apparatus with the characteristics of claim 9 respectively. Advantageous developments are set out in the subsidiary claims.

20 The apparatus according to the invention for the conduct of chemical reactions comprises:

- a reaction slider in which are formed a multiplicity of through holes serving as reaction chambers,
- a selector slider located on a side of the reaction slider at which the reaction chambers emerge, and having a continuous control orifice,
- 25 wherein the selector slider is movable relative to the reaction slider,
- a chemical slider, located on the opposite side of the reaction slider to the selector slider, wherein feed holes for the supply of chemicals emerge on the surface of the chemical slider facing the selector slider, and the reaction chambers of the reaction slider and the feed holes of the chemical slider are arranged along an orbit, and the reaction slider and the selector slider may be so moved by rotation around a common axis of rotation
- 30

which passes through the centre point of the orbit that one of the feed holes, one of the reaction chambers and the control orifice may be

5 brought into alignment, so that a through connection to supply the reaction chamber with a predetermined reagent may be made, and a device is provided to apply a force to the sliders in order to seal their contact faces, this device being so designed that the force acts in the area of the axis of rotation.

10 This circular arrangement of the reaction chambers on the reaction slider allows the reaction slider to have a very compact design with a multiplicity of reaction chambers.

15 This circular arrangement of the reaction chambers, combined with the centrally-acting pressure-loading device for pressing the sliders together, generates a pressure distribution which is symmetrical around the axis of rotation, so that even with a multiplicity of reaction chambers pressure is distributed evenly on the areas of the individual reaction chambers. By this means it is ensured that, despite there being a multiplicity of reaction
20 chambers, they are reliably sealed. The invention makes it possible to provide many reaction chambers, thus obtaining a high throughput, while the sealing of the many reaction chambers is simultaneously ensured.

25 With this pressure-loading device the sliders can be pressed together in a defined position with a predetermined force, e.g. 100 N, while the force is reduced or released to rotate the sliders, so that wear is minimised and the seal at the contact faces of the sliders is maintained over a long period of time.

30 Due to the circular form of the reaction sliders, the sliders may be plate-shaped and may be made in particular in the form of an annular disc, thereby considerably reducing the cost of production in comparison with the rods known from EP 0 629 144 B1. This is based on the fact, amongst other things,

that plates may be designed with flat surfaces much more easily than rods, which also often become distorted during hardening. This circular arrangement of the reaction chambers thus allows simpler manufacture of flat and therefore leakproof contact faces.

5

According to a further preferred embodiment, there is provided a drive unit with a cylindrical stationary drive housing and two concentric hollow shafts arranged one inside the other, on which the reaction slider and the selector slider may be placed so as to be non-rotatable. This provision of the drive unit separate from the sliders permits simple and rapid replacement of the sliders, which may be non-rotatably connected to the drive unit, preferably by means of a plug-in connection. By this means it is possible e.g. to change the number of reaction chambers by exchanging the reaction slider, in order to adapt to particular requirements.

10

15

The solution according to claim 9 provides an apparatus for the conduct of chemical reactions with:

- a reaction slider in which are formed a multiplicity of through holes serving as reaction chambers,
- 20 - a selector slider located on a side of the reaction slider at which the reaction chambers emerge, and having a continuous control orifice, wherein the selector slider is movable relative to the reaction slider,
- a chemical slider, located on the opposite side of the reaction slider to the selector slider, wherein feed holes for the supply of chemicals emerge on the surface of the chemical slider facing the selector slider, and the
- 25 reaction chambers of the reaction slider and the feed holes of the chemical slider are arranged along an orbit, and the reaction slider and the selector slider may be so moved by rotation around a common axis of rotation which passes through the centre point of the orbit that one of the feed
- 30 holes, one of the reaction chambers and the control orifice may be

brought into alignment, so that a through connection to supply the reaction chamber with a predetermined reagent may be made, and some of the

feed holes are each connected to a chemical feed line, and the chemical feed lines are each connected to a valve assembly, via which at least two different chemicals may be supplied.

- 5 The development according to the invention makes it possible for the reagents to be supplied already premixed via some of the feed holes. This may be used to great advantage e.g. to supply base reagents premixed with an activator. By this means the intermixture of the base reagent with the activator is considerably improved, thereby giving a better reaction performance within a
- 10 shorter time than is known in the prior art. This leads to a further improvement in the high throughput obtained through the multiplicity of reaction chambers.

The invention is described in detail below with the aid of the drawings, which show in schematic form:

15

Fig. 1: several sliders of the apparatus according to the invention in a partially split, schematically simplified, exploded perspective view,

Fig. 2: an embodiment of a chemical slider in perspective view, and

20

Fig. 3: a further embodiment of a chemical slider in perspective view, schematically simplified, and

Fig. 4: a cross-sectional view of the apparatus according to the invention for the conduct of chemical reactions.

25

The apparatus 1 according to the invention, for the conduct of chemical reactions, has as central element a reaction slider 2. The reaction slider 2 is in the form of a steel plate which is circular viewed from above. Introduced in the peripheral area of the reaction slider, along an orbit with radius r , are a

30 multiplicity of through holes serving as reaction chambers 3. In the depicted embodiment, the reaction slider 2 has a total of 24 reaction chambers 3. The reaction chambers have a reaction area 4 with a larger internal diameter, and

Claims

1. Apparatus for the conduct of chemical reactions comprising:

- 5 - a reaction slider (2) in which are formed a multiplicity of through holes serving as reaction chambers (3),
- a selector slider (9) located on a side of the reaction slider (2) at which the reaction chambers (3) emerge, and having a continuous control orifice (15), wherein the selector slider (9) is movable relative to the reaction slider
- 10 (2),
- a chemical slider (17), located on the opposite side of the reaction slider (2) to the selector slider (9), wherein feed holes (18) for the supply of chemicals emerge on the surface of the chemical slider (17) facing the selector slider,
- 15 and the reaction chambers (3) of the reaction slider (2) and the feed holes (18) of the chemical slider (17) are arranged along an orbit, and the reaction slider (2) and the selector slider (9) may be so moved by rotation around a common axis of rotation (16) which passes through the centre point of the orbit that one of the feed holes (18), one of the reaction
- 20 chambers (3) and the control orifice (15) may be brought into alignment, so that a through connection to supply the reaction chamber (3) with a predetermined reagent may be made, and
- a device is provided to apply a force to the sliders (2, 9, 17) in order to seal their contact faces, this device being so designed that the force acts in the
- 25 area of the axis of rotation (16).

2. Apparatus according to claim 1,

characterized in that

- the reaction slider (2) and the selector slider (9) are plate-shaped, in particular
- 30 in the form of an annular disc.

3. Apparatus according to claim 1 or 2,

characterized in that

the selector slider (9) and the reaction slider (2) are driveable independently of one another.

4. Apparatus according to any of claims 1 to 3,

5 **characterized in that**

the device for applying pressure to the sliders (2, 9, 17) may be driven electrically.

5. Apparatus according to claim 4,

10 **characterized in that**

the device for applying pressure to the sliders is a combined spring/magnet mechanism which presses a pressure piston (40) against a pressure plate (37), with the sliders (2, 9, 17) being arranged between the pressure plate (37) and a stationary drive housing (23).

15

6. Apparatus according to claim 5,

characterized in that

a connecting rod (39), which extends through central openings in the sliders (2, 9, 17), acts on the pressure piston (40) so that a tensile force exerted on
20 the connecting rod (39) by the device for applying pressure to the sliders is converted into a compressive force acting on the pressure plate (37).

7. Apparatus according to any of claims 1 to 6,

characterized by

25 a drive unit (22) with a stationary cylindrical drive housing (23) and two concentric hollow shafts (24, 25) arranged one inside the other, on which the reaction slider (2) and the selector slider (9) may be non-rotatably fitted.

8. Apparatus according to claim 7,

30 **characterized in that**

the connecting rod (39) extends through the hollow shafts (24, 25) and is pivotably connected, at the end furthest from the pressure piston (40), to a

rocker arm (42) which is pivotably connected at its other end to the device for applying pressure to the sliders (2, 9, 17).

5 9. Apparatus for the conduct of chemical reactions, in particular according to any of claims 1 to 8, comprising:

- a reaction slider (2) in which are formed a multiplicity of through holes serving as reaction chambers (3),
- a selector slider (9) located on a side of the reaction slider (2) at which the reaction chambers (3) emerge, and having a continuous control orifice (15)
10 , wherein the selector slider (9) is movable relative to the reaction slider (2),
- a chemical slider (17), located on the opposite side of the reaction slider (2) to the selector slider (9), wherein feed holes (18) for the supply of chemicals emerge on the surface of the chemical slider (17) facing the
15 selector slider,
and the reaction chambers (3) of the reaction slider (2) and the feed holes (18) of the chemical slider (17) are arranged along an orbit, and the reaction slider (2) and the selector slider (9) may be so moved by rotation around a common axis of rotation (16) which passes through the centre
20 point of the orbit that one of the feed holes (18), one of the reaction chambers (3) and the control orifice (15) may be brought into alignment, so that a through connection to supply the reaction chamber (3) with a predetermined reagent may be made, and
one or more of the feed holes (18) is or are connected to a chemical feed
25 line (19), which is connected to a valve assembly (54) , via which at least two different chemicals may be supplied to the feed hole (18).

10. Apparatus according to claim 9,
characterized in that
30 the valve assemblies (54) have at least two valves (55), each controlling the supply of a reagent.

11. Apparatus according to claim 9,

characterized in that

the valve assembly (54) has a multiway valve (56) which is switched alternately between the feed hole (18) and at least two branch lines (57, 58) in such a way that the feed hole (18) can be brought into communication with
5 one of the two branch lines (57, 58).

12. Apparatus according to claim 11,

characterized in that

the multiway valve (56) is located directly on the chemical slider (17).
10

13. Apparatus for the conduct of an oligonucleotide synthesis, in particular according to any of claims 1 to 12,

with several reaction chambers (3) into which reagents may be metered,

characterized in that

15 there is provided a display unit with a window for each reaction chamber (3), wherein a significant value for the quality of the reaction proceeding in a particular reaction chamber (3) is displayed in each of the individual windows.

14. Apparatus according to claim 13,

20 **characterized in that**

an optical sensor (51) is provided to detect the light transmittance of the intermediate and end products produced in the reaction chambers.

15. Apparatus according to claim 14,

25 **characterized in that**

the optical sensor (51) is mounted directly adjacent to the selector slider (9).

16. Apparatus according to any of claims 13 to 15,

characterized in that

30 the significant value for the reactions is the correlation coefficient R of measured values of a light transmittance measurement of the intermediate and end products.

17. Apparatus according to claim 16,
characterized in that
the significant value for the reactions is the absolute value of the correlation
coefficient R of measured values of light transmittance measurement of the
5 intermediate and end products.

18. Apparatus according to claim 16 or 17,
characterized in that
in each case the most recent value in the calculation of the correlation value is
10 weighted more heavily than the other measured values.

19. Method of driving an apparatus according to claims 1 to 18,
characterized in that
the sliders are pressed together at a specific point and with a specific force,
15 and
the compressive force is reduced or completely lifted when the sliders are
moved.

20. Assembly with several apparatuses according to one of claims 1 to 19,
20 **characterized in that**
there is provided a common supply unit for reagents, with several storage
vessels, wherein the storage vessels are provided with a level indicator, and a
level monitoring device automatically monitors the levels of the individual
storage vessels.

25
21. Assembly according to claim 20,
characterized in that
the common supply unit is also designed to supply gas and electrical power.

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 26 FEB 2001

WIPO



PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WO-2135	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01J19/00		
Anmelder MWG - BIOTECH AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Van Iddekinge, R Tel. Nr. +49 89 2399 8346 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

6-20 ursprüngliche Fassung

1-5,5a eingegangen am 12/01/2001 mit Schreiben vom 12/01/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-20 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1-4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 12-17.

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 12-17 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-11, 18-20
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-11, 18-20
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11, 18-20
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- 1). Die ursprünglichen eingereichten Ansprüche 13-18 und 19-21 (soweit sich auf 13-18 beziehend) sind wegen mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung nicht recherchiert worden. Die neuen Ansprüche 12-20 entsprechen die ursprünglichen Ansprüche 13-21.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

- 2). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1=WO-A-98 57181
D2=EP-A-164206
D3=EP-A-181491
D4=JP-A-62 298599 & Patent Abstract of Japan
- 3). Die verschiedenen Erfindungen/Gruppen von Erfindungen sind:
i)- Ansprüche 1-11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend);
ii)- Ansprüche 12-17 und 18-20 (soweit sich auf 12-17 beziehend)

Aus den folgenden Gründen hängen diese beiden Erfindungen/Gruppen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Die die unabhängigen Ansprüche (1 und 8) und 12 miteinander verbindende allgemeine Idee ist:

Eine Vorrichtung zum Durchführung von chemischen Reaktionen mit mehrere Reaktionskammern in welche Reagenzien dosiert zugeführt werden können.

Diese Idee ist aber bekannt aus D1, D2, D3 und D4, siehe D1: Anspruch 1; Figur 4 und D2: Anspruch 1; Figur 1, 6 und D3: Anspruch 1; Figur 1 und D4: Zusammenfassung.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 4). Die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung unterscheidet sich von der aus D1 dadurch, daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mittels einer sich durch mittige Öffnungen der Slider erstreckende Zugstange an den Slidern an, siehe D1: Figur 3A, 4; Seite 9, Zeile 22- Seite 12, Zeile 3

Die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung unterscheidet sich von der aus D2, D3 oder D4 dadurch, daß der Reaktionsslider eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen hat, siehe D2: Figur 1-6; Seite 4, Zeile 2- Seite 7, Zeile 37 und D3: Figur 1; Seite 2, Zeile 30- Seite 5, Zeile 2 und D4: Figur; Zusammenfassung. In D2, D3 und D4 hat der Reaktionsslider nur eine Reaktionskammer.

Der Gegenstand des Anspruchs 8 unterscheidet sich von der bekannten Vorrichtung (D1, D2, D3 oder D4) dadurch, daß mindestens zwei unterschiedliche Chemikalien eine der Zuführ-Öffnungen zuführbar sind.

Der Gegenstand der geltenden Ansprüche 1 und 8 ist somit neu.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 - 11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend) die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT (Neuheit).

- 5). Die Vorrichtung gemäß den Ansprüche 1 und 8 erlaubt eine einfachere Steuerung des Chemikalienflusses, siehe die Erklärung im Schreiben vom 12.01.2001.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 - 11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend) die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT (erfinderische Tätigkeit).

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

6). Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO-A-99/65602	23.12.1999	15.6.1999	16.6.1998

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- 7). Die Ansprüche 1 und 8 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur ..durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begehrt wird ..bzw.. nur durch die für die Merkmale dieses Gegenstandes verwendete Terminologie. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig, wenn nicht unmöglich ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln, und damit Dritten die Feststellung des Schutzzumfangs in unzumutbarer Weise erschwert wird.

Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1 und 8 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

Um diesen Einwand auszuräumen, scheint es zweckmäßig, einen geänderten Satz Ansprüche einzureichen, in dem der Gegenstand mit einem einzigen unabhängigen Anspruch jeder Kategorie definiert wird, wobei noch abhängige Ansprüche hinzukommen können, die die fakultativen Merkmale abdecken (Regel 6.4 PCT).

- 8). Der in dem Anspruch 8 benutzte Ausdruck "insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 7" ist vage und unklar (keine Einschränkung des Gegenstands des Anspruchs und deshalb überflüssig) und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

WO-2135/MWG-10 WO
MWG-BIOTECH AG

5

**Vorrichtung zur Durchführung
von chemischen Reaktionen**

10

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Synthesen, vorzugsweise zum Synthetisieren von Oligonukleotiden.

15 Derartige Vorrichtungen sind bspw. aus der EP 0 164 206 B1 und der EP 0 181 491 B1 bekannt. Diese Vorrichtungen weisen jeweils mehrere stapelförmig übereinander angeordnete Reaktionsscheiben auf, in welchen jeweils drei oder vier als Kanäle dienende, durchgehende dünne Bohrungen und eine als Reaktionsgefäß dienende Bohrung mit zumindest bereichsweise größerem Querschnitt angeordnet sind. Die Reaktionsscheiben weisen eine mittige Bohrung auf, durch die sich ein als Verbindungselement dienender Bolzen erstreckt. An den Enden ist der Bolzen jeweils mit einem Gewinde versehen, auf welche je eine Mutter geschraubt ist, um die Reaktionsscheiben mit beträchtlicher Kraft zusammenzuhalten.

20 25 Die Reaktionsscheiben können um den Bolzen gedreht werden, wobei hierzu die Schraubverbindung zu lösen ist. Durch das Drehen der Reaktionsscheiben um den Bolzen werden die Kanäle in eine fluchtende Anordnung zu einer der Reaktionskammern gebracht, um eine bestimmte Reagenz dem Reaktionsgefäß zuzuführen.

30 Aus der JP 62 298599 A geht eine Vorrichtung hervor, die ähnlich zu der Vorrichtungen gemäß der EP 0 164 206 B1 ausgebildet ist, wobei in jeder Scheibe lediglich ein einziges Reaktionsgefäß vorgesehen ist.

35 Diese Vorrichtungen haben sich in der Praxis nicht bewährt, da die Anzahl der gleichzeitig ausführbaren Reaktionen begrenzt und bei jeder Änderung der einer bestimmten Reaktionskammer zuzuführenden Kombinationen von Reagenzien muß die

Schraubverbindung gelöst werden und die Reaktionsscheiben müssen von Hand neu angeordnet werden.

5 In der DE 38 13 671 A1 ist eine Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionsfolgen beschrieben, die einen Stapel übereinander angeordneter und wahlweise gegeneinander schrittweise verschiebbarer Reaktionsplatten aufweist, die mit im Schrittabstand angeordneten Durchgängen versehen sind, von denen jeweils einer als Reaktionskammer ausgebildet ist. Eine Plattenverstelleinrichtung dient der wahlweisen Verschiebung der jeweiligen Platte relativ zum übrigen Plattenstapel. Es ist 10 ein Hebelmechanismus vorgesehen, um die Platten nach einer Verschiebung zu beaufschlagen, damit eine einwandfreie Dichtung der in den Platten ausgebildeten Kanäle sichergestellt ist.

15 Aus der EP 629 144 B1 geht eine Vorrichtung zur Durchführung zeitgleich oder sequentiell ablaufender chemischer Reaktionen hervor, bei der in einer Vielzahl von Reaktionskammern gleichzeitig chemische Reaktionen ablaufen können, wie z.B. die Synthese von Oligonukleotiden. Hierzu werden anstelle von Scheiben Stäbe vorgesehen, die übereinanderliegend angeordnet und gegenseitig automatisch verschiebbar sind. In einem einzigen der Stäbe sind eine Vielzahl Reaktionskammern ausgebildet. Unter- und oberhalb der die Reaktionskammern aufweisenden Stäbe ist jeweils 20 ein Stab mit einer einzigen Durchgangsbohrung vorgesehen, mit welchen jeweils eine bestimmte Reaktionskammer auf einer Seite mit einem ein Reagenz enthaltenden Gefäß und auf der anderen Seite mit einer Saugpumpe zum Ansaugen der Reagenz in die Reaktionskammer verbunden werden kann. Hierdurch ist es möglich, aus einer 25 großen Anzahl von Reagenzien ein bestimmtes auszuwählen und in die Reaktionskammer zu saugen. Es ist insbesondere möglich, eine Vielzahl solcher Saugvorgänge mit kurzen zeitlichen Abständen auszuführen, wobei jeweils eine andere Reagenz und eine andere Reaktionskammer ausgewählt werden können. Hierdurch können in schneller Abfolge beliebige Kombinationen von Reagenzien in den Reaktionskammern 30 kombiniert und zur chemischen Reaktion gebracht werden.

Ein weiterer Vorteil dieser bekannten Vorrichtung liegt darin, daß die zur Chemikaliensteuerung notwendigen Totvolumen und die Reaktionskammern klein gehalten werden können, so daß der Verbrauch an Reagenzien, die insbesondere bei der Oligonukleotid-Synthese sehr teuer sind, gering ist. Bei weiteren bekannten Vorrichtungen 35 (z.B. DE 35 25 678 A1) werden Ventile zur Steuerung des Chemikalienflusses

verwendet, die große Totvolumen besitzen, wodurch die Chemikalienausbeute gering ist.

Bei der aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Vorrichtung werden die Stäbe mit einem hohen Druck aneinandergepreßt, damit sie im Bereich ihrer Kontaktflächen dicht sind und keine Reagenzien zwischen die Stäbe kriechen. Der hohe Druck verursacht beim gegenseitigen Verschieben der Stäbe jedoch einen erheblichen Verschleiß. Es ist zudem schwierig, derart langgestreckte Stäbe mit der notwendigen Präzision und Festigkeit herzustellen. Beim Härten solcher Stäbe besteht immer die Gefahr, daß sie sich verziehen. Die maximale Anzahl der Reaktionskammern ist durch die maximale, mit technisch und wirtschaftlich vertretbarem Aufwand, herstellbare Länge der Stäbe begrenzt.

Die WO 98/57181 beschreibt eine Vorrichtung mit mehreren in einem Karussell angeordneten Reaktionsgefäßen. Das Karussell wird mittels eines Schrittmotors über einen Riemen angetrieben, so dass es um eine mittige, vertikale Achse gedreht werden kann. Die einzelnen Reaktionsgefäße sind konzentrisch zu dieser Achse angeordnet. An der Oberseite des Karussells befindet sich eine Injektionsplatte und an der Unterseite eine Evakuierungsplatte. Diese beiden Platten sind ortsfest und mit Durchgängen derart versehen, dass eine Flüssigkeit von der Injektionsplatte durch ein Reaktionsgefäß und durch eine Öffnung in der Evakuierungsplatte befördert werden kann. Es ist ein Klemmmechanismus derart vorgesehen, dass die Stellung der Platten in geeigneter Weise gesteuert werden kann.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen der eingangs genannten Art derart weiterzubilden, so daß sie trotz einer einfachen und kompakten Ausbildung mit einer großen Anzahl von Reaktionskammern einen hohen Durchsatz gewährleistet.

Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, umfaßt

- einen Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
- einen Wahlslder, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslder bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
- 5 - einen Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslder gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslder weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des
- 10 Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslder und der Wahlslder durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Re-
- 15 aktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer Kraft vorgesehen ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse angreift.
- 20 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern am Reaktionsslder erlaubt eine sehr kompakte Ausbildung des Reaktionssliders mit einer Vielzahl von Reaktionskammern.
- 25 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erzeugt in Kombination mit der zentral angreifenden Beaufschlagungseinrichtung zum Zusammendrücken der Slider eine um die Drehachse symmetrische Druckverteilung, so daß selbst bei einer Vielzahl von Reaktionskammern der Druck gleichmäßig auf die Bereiche der einzelnen Reaktionskammern verteilt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß trotz einer Vielzahl von Reaktionskammern diese sicher abgedichtet werden. Mit der Erfindung können
- 30 viele Reaktionskammern vorgesehen werden, wodurch ein hoher Durchsatz erzielt wird, und gleichzeitig kann die Abdichtung der vielen Reaktionskammern sichergestellt werden.
- 35 Mit dieser Beaufschlagungseinrichtung können die Slider in einer bestimmten Stellung mit einer vorbestimmten Kraft von z.B. 100 N aneinander gepreßt werden, wobei die Kraft zum Drehen der Slider vermindert oder gelöst wird, so daß der Verschleiß

gering gehalten wird und über einen langen Zeitraum die Dichtheit an den Kontaktflächen der Slider gewährleistet ist.

5 Durch die kreisförmige Anordnung der Reaktionsslider können die Slider plattenförmig und insbesondere in der Form einer Ringscheibe gefertigt werden, wodurch der Fertigungsaufwand im Vergleich zu den aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Stäben erheblich vermindert wird. Dies beruht unter anderem darauf, daß Platten wesentlich einfacher mit planen Flächen als Stäbe ausgebildet werden können, welche sich zudem beim Härten oftmals verziehen. Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erlaubt somit ein einfacheres Herstellen planer und damit flüssigkeitsdichter Kontaktflächen.

15 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist eine Antriebseinheit mit einem zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse und zwei konzentrisch und ineinander angeordneten Hohlwellen vorgesehen, auf welche drehfest der Reaktionsslider bzw. der Wahlslider aufgesetzt werden können. Diese von den Slidern getrennte Ausbildung der Antriebseinheit erlaubt ein einfaches und schnelles Austauschen der Slider, die vorzugsweise mittels einer Steckverbindung drehfest mit der Antriebseinheit verbunden werden können. Hierdurch ist es möglich, z.B. die Anzahl der Reaktionskammern durch Austauschen des Reaktionssliders zu verändern und auf die jeweiligen Anforderungen anzupassen.

Nach der Lösung gemäß Anspruch 8 wird eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen vorgesehen, mit

- 25 - einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
- einem Wahlslider, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
- 30 - einem Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslider gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden

und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslider durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den

35

5 a

- Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführöffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und
- 5 einige der Zuführöffnungen jeweils mit einer Chemikalien-Zuführleitung in Verbindung stehen, und die Chemikalien-Zuführleitungen jeweils mit einer Ventilanordnung verbunden sind, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien zuführbar sind.
- 10 Durch die erfindungsgemäße Ausgestaltung können über einige der Zuführöffnungen die Reagenzien bereits vorgemischt zugeführt werden. Dies kann z.B. sehr vorteilhaft zum Zuführen von mit einem Aktivator vorgemischten Basenreagenzien verwendet werden. Hierdurch wird die Durchmischung der Basenreagenz mit dem Aktivator erheblich verbessert, wodurch innerhalb einer kürzeren Zeit ein besseres
- 15 Reaktionsergebnis erhalten wird, als es im Stand der Technik bekannt war. Dies führt

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WO-2135	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 10022	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/12/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/12/1998
Anmelder MWG - BIOTECH AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐

Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 57181 A (FEYGIN ILYA ;HENDERSON IAN (US); AFFLECK RHETT L (US); KIESELBACH) 17 December 1998 (1998-12-17) page 10, line 20 -page 12, line 3; figure 4	1,2,4,19
A	page 2, line 34 -page 3, line 6	9-12
X	EP 0 164 206 A (HAMILL BRENDAN JAMES) 11 December 1985 (1985-12-11) cited in the application the whole document	1-4,19
X	EP 0 181 491 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21 May 1986 (1986-05-21) cited in the application the whole document	1-4,19
Y	page 6, line 23 - line 30; figure 1	1-4,19
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2000

Date of mailing of the international search report

18.08.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veefkind, V

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 538 694 A (DELIUS HAJO) 23 July 1996 (1996-07-23) column 1, line 58 -column 2, line 24; claims 1-7; figure 1 & EP 0 629 144 B (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM) 18 October 1995 (1995-10-18) cited in the application ---	1-4,19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 198 (C-502), 8 June 1988 (1988-06-08) & JP 62 298599 A (SHIMADZU CORP), 25 December 1987 (1987-12-25) abstract ---	1-4
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 191 (C-501), 3 June 1988 (1988-06-03) & JP 62 294693 A (SHIMADZU CORP), 22 December 1987 (1987-12-22) abstract ---	1
A	US 3 306 006 A (URBAN P) 28 February 1967 (1967-02-28) the whole document ---	1
A	US 5 837 858 A (BRENNAN THOMAS M) 17 November 1998 (1998-11-17) ---	1
A	BAIER J ET AL: "SYNTHESIS AND PURIFICATION IN A SINGLE COLUMN ON A HIGH-THROUGHPUT AUTOMATED OLIGONUCLEOTIDE PRODUCTION SYSTEM" BIOTECHNIQUES,US,EATON PUBLISHING, NATICK, vol. 20, 1996, pages 298-303, XP000857679 ISSN: 0736-6205 the whole document ---	1,9-12
E	WO 99 65602 A (NORTHWEST ENGINEERING INC ;MCLUEN GARY R (US); HUGENS DANIEL W (US) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document -----	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/99/10022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9857181 A	17-12-1998	AU 7823998 A	30-12-1998
EP 0164206 A	11-12-1985	DE 3565986 D	08-12-1988
		GB 2158075 A,B	06-11-1985
		JP 1965451 C	25-08-1995
		JP 6092436 B	16-11-1994
		JP 60239497 A	28-11-1985
		US 4728502 A	01-03-1988
EP 0181491 A	21-05-1986	AT 44244 T	15-07-1989
		AU 558709 B	05-02-1987
		AU 4856185 A	24-04-1986
		CA 1304916 A	14-07-1992
		DE 3571207 D	03-08-1989
		DK 466285 A	19-04-1986
		ES 547950 D	01-05-1987
		ES 8705352 A	16-07-1987
		FI 854050 A,B,	19-04-1986
		JP 63044948 A	25-02-1988
		JP 61118141 A	05-06-1986
		NO 854138 A,B,	21-04-1986
US 5538694 A	23-07-1996	DE 4206488 A	16-09-1993
		DE 59300794 D	23-11-1995
		WO 9317785 A	16-09-1993
		EP 0629144 A	21-12-1994
		JP 2620508 B	18-06-1997
		JP 7507480 T	24-08-1995
JP 62298599 A	25-12-1987	NONE	
JP 62294693 A	22-12-1987	NONE	
US 3306006 A	28-02-1967	US 3490879 A	20-01-1970
US 5837858 A	17-11-1998	US 5472672 A	05-12-1995
		CA 2174648 A	27-04-1995
		EP 1025902 A	09-08-2000
		EP 0734397 A	02-10-1996
		JP 9507505 T	29-07-1997
		WO 9511262 A	27-04-1995
		US 5814700 A	29-09-1998
		US 5529756 A	25-06-1996
WO 9965602 A	23-12-1999	AU 4687499 A	05-01-2000

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-12, 19-21

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: 1-12, 19-21 (soweit sich auf 1-12 beziehend)

Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen mit Reaktionsslider, Verfahren zum Ansteuern dieser Vorrichtung, und Anordnung mit mehreren solcher Vorrichtungen.

2. Ansprüche: 13-18, 19-21 (soweit sich auf 13-18 beziehend)

Vorrichtung zur Durchführung einer Oligonukleotidsynthese mit mehreren Reaktionskammern und Anzeigeeinrichtung für relevante Reaktionsparameter, Verfahren zum Ansteuern dieser Vorrichtung, und Anordnung mit mehreren solcher Vorrichtungen.

09/869230

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 17 SEP 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts WO-2135	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01J19/00		
Anmelder MWG - BIOTECH AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).



Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

RECEIVED
SEP 5 2002
TC 1700

CORRECTED
VERSION

Datum der Einreichung des Antrags 05/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 13.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Van Iddekinge, R Tel. Nr. +49 89 2399 8346 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

6-20 ursprüngliche Fassung

1-5,5a eingegangen am 12/01/2001 mit Schreiben vom 12/01/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-20 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1-4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10022

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 12-17.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 12-17 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
 - ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
 - ☐ erfüllt ist
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
 - ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-11,18-20
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-11,18-20
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11,18-20
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- 1). Die ursprünglichen eingereichten Ansprüche 13-18 und 19-21 (soweit sich auf 13-18 beziehend) sind wegen mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung nicht recherchiert worden. Die neuen Ansprüche 12-20 entsprechen die ursprünglichen Ansprüche 13-21.

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

- 2). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1=WO-A-98 57181
D2=EP-A-164206
D3=EP-A-181491
D4=JP-A-62 298599 & Patent Abstract of Japan
- 3). Die verschiedenen Erfindungen/Gruppen von Erfindungen sind:
i)- Ansprüche 1-11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend):
ii)- Ansprüche 12-17 und 18-20 (soweit sich auf 12-17 beziehend)

Aus den folgenden Gründen hängen diese beiden Erfindungen/Gruppen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Die die unabhängigen Ansprüche (1 und 8) und 12 miteinander verbindende allgemeine Idee ist:

Eine Vorrichtung zum Durchführung von chemischen Reaktionen mit mehrere Reaktionskammern in welche Reagenzien dosiert zugeführt werden können.

Diese Idee ist aber bekannt aus D1, D2, D3 und D4, siehe D1: Anspruch 1; Figur 4 und D2: Anspruch 1; Figur 1, 6 und D3: Anspruch 1; Figur 1 und D4: Zusammenfassung.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 4). Die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung unterscheidet sich von der aus D1 dadurch, daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider an einer Zugstange angreift, die sich durch mittige Öffnungen in den Slidern erstreckt, siehe D1: Figur 3A, 4; Seite 9, Zeile 22- Seite 12, Zeile 3.

Die Vorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung unterscheidet sich von der aus D2, D3 oder D4 dadurch, daß der Reaktionsslider eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen hat, siehe D2: Figur 1-6; Seite 4, Zeile 2- Seite 7, Zeile 37 und D3: Figur 1; Seite 2, Zeile 30- Seite 5, Zeile 2 und D4: Figur; Zusammenfassung. In D2, D3 und D4 hat der Reaktionsslider nur eine Reaktionskammer.

Der Gegenstand des Anspruchs 8 unterscheidet sich von der bekannten Vorrichtung (D1, D2, D3 oder D4) dadurch, daß mindestens zwei unterschiedliche Chemikalien eine der Zuführ-Öffnungen zuführbar sind.

Der Gegenstand der geltenden Ansprüche 1 und 8 ist somit neu.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 - 11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend) die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT (Neuheit).

- 5). Die Vorrichtung gemäß den Ansprüche 1 und 8 erlaubt eine einfachere Steuerung des Chemikalienflusses, siehe die Erklärung im Schreiben vom 12.01.2001.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 - 11 und 18-20 (soweit sich auf 1-11 beziehend) die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT (erfinderische Tätigkeit).

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

WO-2135/MWG-10 WO
MWG-BIOTECH AG

5

**Vorrichtung zur Durchführung
von chemischen Reaktionen**

10

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Synthesen, vorzugsweise zum Synthetisieren von Oligonukleotiden.

15 Derartige Vorrichtungen sind bspw. aus der EP 0 164 206 B1 und der EP 0 181 491 B1 bekannt. Diese Vorrichtungen weisen jeweils mehrere stapelförmig übereinander angeordnete Reaktionsscheiben auf, in welchen jeweils drei oder vier als Kanäle dienende, durchgehende dünne Bohrungen und eine als Reaktionsgefäß dienende Bohrung mit zumindest bereichsweise größerem Querschnitt angeordnet sind. Die Reaktionsscheiben weisen eine mittige Bohrung auf, durch die sich ein als Verbindungselement dienender Bolzen erstreckt. An den Enden ist der Bolzen jeweils mit einem Gewinde versehen, auf welche je eine Mutter geschraubt ist, um die Reaktionsscheiben mit beträchtlicher Kraft zusammenzuhalten.

25 Die Reaktionsscheiben können um den Bolzen gedreht werden, wobei hierzu die Schraubverbindung zu lösen ist. Durch das Drehen der Reaktionsscheiben um den Bolzen werden die Kanäle in eine fluchtende Anordnung zu einer der Reaktionskammern gebracht, um eine bestimmte Reagenz dem Reaktionsgefäß zuzuführen.

30 Aus der JP 62 298599 A geht eine Vorrichtung hervor, die ähnlich zu der Vorrichtungen gemäß der EP 0 164 206 B1 ausgebildet ist, wobei in jeder Scheibe lediglich ein einziges Reaktionsgefäß vorgesehen ist.

35 Diese Vorrichtungen haben sich in der Praxis nicht bewährt, da die Anzahl der gleichzeitig ausführbaren Reaktionen begrenzt und bei jeder Änderung der einer bestimmten Reaktionskammer zuzuführenden Kombinationen von Reagenzien muß die

6). Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO-A-99/65602	23.12.1999	15.6.1999	16.6.1998

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- 7). Die Ansprüche 1 und 8 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur ..durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begehrt wird ..bzw.. nur durch die für die Merkmale dieses Gegenstandes verwendete Terminologie. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig, wenn nicht unmöglich ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln, und damit Dritten die Feststellung des Schutzzumfangs in unzumutbarer Weise erschwert wird.

Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1 und 8 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

Um diesen Einwand auszuräumen, scheint es zweckmäßig, einen geänderten Satz Ansprüche einzureichen, in dem der Gegenstand mit einem einzigen unabhängigen Anspruch jeder Kategorie definiert wird, wobei noch abhängige Ansprüche hinzukommen können, die die fakultativen Merkmale abdecken (Regel 6.4 PCT).

- 8). Der in dem Anspruch 8 benutzte Ausdruck "insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 7" ist vage und unklar (keine Einschränkung des Gegenstands des Anspruchs und deshalb überflüssig) und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

Schraubverbindung gelöst werden und die Reaktionsscheiben müssen von Hand neu angeordnet werden.

5 In der DE 38 13 671 A1 ist eine Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionsfolgen beschrieben, die einen Stapel übereinander angeordneter und wahlweise gegeneinander schrittweise verschiebbarer Reaktionsplatten aufweist, die mit im Schrittabstand angeordneten Durchgängen versehen sind, von denen jeweils einer als Reaktionskammer ausgebildet ist. Eine Plattenverstelleinrichtung dient der wahlweisen Verschiebung der jeweiligen Platte relativ zum übrigen Plattenstapel. Es ist 10 ein Hebelmechanismus vorgesehen, um die Platten nach einer Verschiebung zu beaufschlagen, damit eine einwandfreie Dichtung der in den Platten ausgebildeten Kanäle sichergestellt ist.

15 Aus der EP 629 144 B1 geht eine Vorrichtung zur Durchführung zeitgleich oder sequentiell ablaufender chemischer Reaktionen hervor, bei der in einer Vielzahl von Reaktionskammern gleichzeitig chemische Reaktionen ablaufen können, wie z.B. die Synthese von Oligonukleotiden. Hierzu werden anstelle von Scheiben Stäbe vorgesehen, die übereinanderliegend angeordnet und gegenseitig automatisch verschiebbar sind. In einem einzigen der Stäbe sind eine Vielzahl Reaktionskammern ausgebildet. Unter- und oberhalb der die Reaktionskammern aufweisenden Stäbe ist jeweils 20 ein Stab mit einer einzigen Durchgangsbohrung vorgesehen, mit welchen jeweils eine bestimmte Reaktionskammer auf einer Seite mit einem ein Reagenz enthaltenden Gefäß und auf der anderen Seite mit einer Saugpumpe zum Ansaugen der Reagenz in die Reaktionskammer verbunden werden kann. Hierdurch ist es möglich, aus einer 25 großen Anzahl von Reagenzien ein bestimmtes auszuwählen und in die Reaktionskammer zu saugen. Es ist insbesondere möglich, eine Vielzahl solcher Saugvorgänge mit kurzen zeitlichen Abständen auszuführen, wobei jeweils eine andere Reagenz und eine andere Reaktionskammer ausgewählt werden können. Hierdurch können in schneller Abfolge beliebige Kombinationen von Reagenzien in den Reaktionskammern 30 kombiniert und zur chemischen Reaktion gebracht werden.

Ein weiterer Vorteil dieser bekannten Vorrichtung liegt darin, daß die zur Chemikaliensteuerung notwendigen Totvolumen und die Reaktionskammern klein gehalten werden können, so daß der Verbrauch an Reagenzien, die insbesondere bei der Oligonukleotid-Synthese sehr teuer sind, gering ist. Bei weiteren bekannten Vorrichtungen 35 (z.B. DE 35 25 678 A1) werden Ventile zur Steuerung des Chemikalienflusses

verwendet, die große Totvolumen besitzen, wodurch die Chemikalienausbeute gering ist.

5 Bei der aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Vorrichtung werden die Stäbe mit einem hohen Druck aneinandergespreßt, damit sie im Bereich ihrer Kontaktflächen dicht sind und keine Reagenzien zwischen die Stäbe kriechen. Der hohe Druck verursacht beim gegenseitigen Verschieben der Stäbe jedoch einen erheblichen Verschleiß. Es ist zudem schwierig, derart langgestreckte Stäbe mit der notwendigen Präzision und Festigkeit herzustellen. Beim Härten solcher Stäbe besteht immer die Gefahr, daß sie 10 sich verziehen. Die maximale Anzahl der Reaktionskammern ist durch die maximale, mit technisch und wirtschaftlich vertretbarem Aufwand, herstellbare Länge der Stäbe begrenzt.

15 Die WO 98/57181 beschreibt eine Vorrichtung mit mehreren in einem Karussell angeordneten Reaktionsgefäßen. Das Karussell wird mittels eines Schrittmotors über einen Riemen angetrieben, so dass es um eine mittige, vertikale Achse gedreht werden kann. Die einzelnen Reaktionsgefäße sind konzentrisch zu dieser Achse angeordnet. An der Oberseite des Karussells befindet sich eine Injektionsplatte und an der Unterseite eine Evakuierungsplatte. Diese beiden Platten sind ortsfest und mit 20 Durchgängen derart versehen, dass eine Flüssigkeit von der Injektionsplatte durch ein Reaktionsgefäß und durch eine Öffnung in der Evakuierungsplatte befördert werden kann. Es ist ein Klemmmechanismus derart vorgesehen, dass die Stellung der Platten in geeigneter Weise gesteuert werden kann.

25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen der eingangs genannten Art derart weiterzubilden, so daß sie trotz einer einfachen und kompakten Ausbildung mit einer großen Anzahl von Reaktionskammern einen hohen Durchsatz gewährleistet.

30 Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

35 Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, umfaßt

- einen Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
 - einen Wahlslder, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslder bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
 - einen Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslder gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslder weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslder und der Wahlslder durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer Kraft vorgesehen ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse angreift.
- 20 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern am Reaktionsslder erlaubt eine sehr kompakte Ausbildung des Reaktionssliders mit einer Vielzahl von Reaktionskammern.
- 25 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erzeugt in Kombination mit der zentral angreifenden Beaufschlagungseinrichtung zum Zusammendrücken der Slider eine um die Drehachse symmetrische Druckverteilung, so daß selbst bei einer Vielzahl von Reaktionskammern der Druck gleichmäßig auf die Bereiche der einzelnen Reaktionskammern verteilt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß trotz einer Vielzahl von Reaktionskammern diese sicher abgedichtet werden. Mit der Erfindung können
- 30 viele Reaktionskammern vorgesehen werden, wodurch ein hoher Durchsatz erzielt wird, und gleichzeitig kann die Abdichtung der vielen Reaktionskammern sichergestellt werden.
- 35 Mit dieser Beaufschlagungseinrichtung können die Slider in einer bestimmten Stellung mit einer vorbestimmten Kraft von z.B. 100 N aneinander gepreßt werden, wobei die Kraft zum Drehen der Slider vermindert oder gelöst wird, so daß der Verschleiß

gering gehalten wird und über einen langen Zeitraum die Dichtheit an den Kontaktflächen der Slider gewährleistet ist.

5 Durch die kreisförmige Anordnung der Reaktionsslider können die Slider plattenförmig und insbesondere in der Form einer Ringscheibe gefertigt werden, wodurch der Fertigungsaufwand im Vergleich zu den aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Stäben erheblich vermindert wird. Dies beruht unter anderem darauf, daß Platten wesentlich einfacher mit planen Flächen als Stäbe ausgebildet werden können, welche sich zudem beim Härten oftmals verziehen. Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erlaubt somit ein einfacheres Herstellen planer und damit flüssigkeitsdichter Kontaktflächen.

15 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist eine Antriebseinheit mit einem zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse und zwei konzentrisch und ineinander angeordneten Hohlwellen vorgesehen, auf welche drehfest der Reaktionsslider bzw. der Wahlslder aufgesetzt werden können. Diese von den Slidern getrennte Ausbildung der Antriebseinheit erlaubt ein einfaches und schnelles Austauschen der Slider, die vorzugsweise mittels einer Steckverbindung drehfest mit der Antriebseinheit verbunden werden können. Hierdurch ist es möglich, z.B. die Anzahl der Reaktionskammern durch Austauschen des Reaktionssliders zu verändern und auf die jeweiligen Anforderungen anzupassen.

Nach der Lösung gemäß Anspruch 8 wird eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen vorgesehen, mit

25 - einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,

- einem Wahlslder, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslder bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,

30 - einem Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslder gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslder weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden

und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslder durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den

35

5 a

- Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und
- 5 einige der Zuführ-Öffnungen jeweils mit einer Chemikalien-Zuführleitung in Verbindung stehen, und die Chemikalien-Zuführleitungen jeweils mit einer Ventilanordnung verbunden sind, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien zuführbar sind.
- 10 Durch die erfindungsgemäße Ausgestaltung können über einige der Zuführ-Öffnungen die Reagenzien bereits vorgemischt zugeführt werden. Dies kann z.B. sehr vorteilhaft zum Zuführen von mit einem Aktivator vorgemischten Basenreagenzien verwendet werden. Hierdurch wird die Durchmischung der Basenreagenz mit dem Aktivator erheblich verbessert, wodurch innerhalb einer kürzeren Zeit ein besse-
- 15 res Reaktionsergebnis erhalten wird, als es im Stand der Technik bekannt war. Dies führt